

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1964. — N° 22

LE TRAITEMENT
DE L'ANGINE DE POITRINE
PAR LE
DINITRATE D'ISOSORBIDE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement, le 24 Février 1964,

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame HÉRITIER,

née Monique CHALLIER,

née le 24 Juin 1937, à LYON (6°)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1964. — N° 22

LE TRAITEMENT
DE L'ANGINE DE POITRINE
PAR LE
DINITRATE D'ISOSORBIDE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement, le 24 Février 1964,

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame HÉRITIER,

née Monique CHALLIER,

née le 24 Juin 1937, à LYON (6^e)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON**

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires : M. J. LEPINE, Membre de l'Institut ;
M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.

Doyen : M. J.-F. CIER.

Assesseurs : M. M. LEVRAT ;
M. L. REVOL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS,
GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique.
PONTHUS	Physique biologique. (Détaché à Beyrouth.)
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique.
POLLOSSON	Clinique gynécologique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.

MM. SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie.
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Clinique carcinologique.
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD PAUL	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD MARCEL	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
PAPILLON	Radiologie.
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
MONNET	Bactériologie.
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales.
CHATONNET	Physiologie B.
GUINET	Clinique endocrinologique.
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique.
FREIDEL	Clinique stomatologique.
MARION JOSEPH	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles.
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique.
DUMONT LOUIS	Histologie et embryologie.
PERROT	Chimie.
CIER J.-F.	Physiologie A.
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
MICHAUD PIERRE	Clinique de chirurgie cardiaque.
X...	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine.
BERTOYE	Bactériologie.
MANSUY	Neuro-chirurgie.
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique.
SARROUY	Clinique de pédiatrie.
LACROIX	Hygiène et clinique des maladies des pays chauds.
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique.
LECUIRE	Neuro-chirurgie.
REVOL	Médecine générale.
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale.
CIER ANDRÉ	Pharmacie chimique et pharmacologie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie.
FEROLDI	Anatomie pathologique.
MORET	Physique biologique.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL ROGER	Chimie biologique.
THIVOLET	Hygiène.
GARIN	Parasitologie.
PINET	Electro-radiologie.
ODDOUX	Botanique et cryptogamie.
DE SOLLIERS	Chimie analytique.
TOLOT	Médecine du travail.
DESPIERRE	Médecine générale.
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie.
DESCOTES	Chirurgie générale.
JOUVET	Pathologie expérimentale.
PEYRIN	Physique biologique.
TOMMASI	Anatomie pathologique.
BUFFARD	Electro-radiologie.
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique.
DE MOURGUES F.	Stomatologie.
NAUSSAC	Maladies infectieuses.
REBOUILLAT	Chirurgie générale.

MM. ROMAGNY	Pédiatrie.
DELAHAYE J.-P.	Médecine générale.
DELEUZE R.	Anesthésiologie.
GIRAUD M.	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique.
MICHEL	Anesthésiologie.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. DUROUX	Anatomie.
BRETTE	Thérapeutique.
BOUCHET	Anatomie.
FAVRE-GILLY	Hématologie.
GIROD	Histologie et embryologie.
GRAS	Chimie biologique.
MALLEIN	Chimie analytique.
RIFFAT	Hygiène.
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie.
FLANDROIS	Physiologie.
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie.

AGREGES EN EXERCICE

MM. BURTHIAULT	Obstétrique.
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture.
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie.
GUILLEMIN	Chirurgie générale.
JAUBERT DE BEAUJEU	Chirurgie générale.
MARION PIERRE	Chirurgie générale.
PLAUCHU	Médecine générale.
PONT	Médecine générale.
SAUTOT	Chirurgie générale.
TRAEGER	Médecine générale.
VIGNON	Médecine générale.
BONAMOUR	Ophthalmologie.
COLIN	Médecine légale.
COLOMB	Dermatologie.
DE MOURGUES GEORGES	Chirurgie générale.
DEVIC	Médecine générale.
DUMONT MARTIAL	Obstétrique.
DURAND	Urologie.
FRANCILLON	Chirurgie générale.
SAUBIER	Chirurgie générale.

MM. SCHOTT	Neuro-psychiatrie.
ALLEGRE	Neuro-chirurgie.
CHASSARD	Electro-radiologie.
FAYSSÉ	Orthopédie.
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie.
GARDE	Médecine générale.
HUGONNIER	Ophtalmologie.
KALB	Pneumo-phtisiologie.
LARBRE	Médecine générale.
MARET	Chirurgie générale.
MORNEX	Médecine générale.
NORMAND	Médecine générale.
PERRIN ANDRÉ	Médecine générale.
BETHENOD	Pédiatrie et puériculture.
DUMAS	Stomatologie.
FRIES	Médecine générale.
GARMIER	Obstétrique.
LAMBERT	Médecine générale.
MICHOULIER	Chirurgie générale.
NOEL	Médecine générale.
ROBERT	Médecine générale.
SCHNEPP	Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

MM. FROMENT, *Président* ;
 PERRIN ANDRÉ ;
 NORMAND ;
 DELAHAYE.

CETTE THÈSE EST DÉDIÉE :

A MON MARI

A MA FILLE

A MA MERE, A MON PERE, LE DOCTEUR ANDRÉ CHALLIER

A MES BEAUX-PARENTS

A MA GRAND-MERE

A MON GRAND-PERE

A TOUS LES MIENS

En témoignage de mon affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER FROMENT

PROFESSEUR DE CLINIQUE CARDIO-VASCULAIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
MÉDECIN DES HÔPITAUX

Il nous a fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre Thèse. Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli pendant le stage hospitalier passé dans son service.

Nous lui demandons de trouver ici l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ANDRÉ PERRIN

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous le remercions très sincèrement de nous avoir confié ce sujet auquel il porte un intérêt tout particulier et de nous avoir aidé dans la réalisation de ce travail.

Notre dette de reconnaissance n'est pas de celles que l'on peut acquitter par des mots.

Nous sommes heureux et fier aujourd'hui d'associer modestement notre nom au sien et de l'assurer de notre profonde admiration et de notre très sincère attachement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN NORMAND

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous avons largement bénéficié de son enseignement scrupuleux et patient. Nous lui sommes infiniment reconnaissant de nous avoir fait profiter de son expérience médicale et de ses profondes connaissances.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre vive gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN-PIERRE DELAHAYE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous sommes touché par le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de nous juger.

Nous l'assurons ici de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES GRAND
DIRECTEUR DÉPARTEMENTAL DE LA SANTÉ DE L'ARDÈCHE

L'amitié qu'il nous porte depuis notre arrivée à Privas nous a profondément touché.

Qu'il soit assuré de notre très sincère attachement.

A TOUS LES CHEFS DE SERVICE DE L'HOPITAL DE PRIVAS

MONSIEUR LE DOCTEUR ALBERT GROBERT
CHEF DU SERVICE DE CHIRURGIE

Il nous a mis en contact avec une chirurgie avant tout humaine et il a su aiguïser en nous le sens de la responsabilité médicale.

Nous le remercions vivement de la confiance amicale qu'il nous a témoignée.

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE CUCHE
CHEF DU SERVICE DE MÉDECINE

Pendant le séjour que nous avons passé dans son service, il a développé en nous aussi bien notre sens critique que notre sens clinique.

Qu'il en soit profondément remercié.

MONSIEUR LE DOCTEUR OSCAR ZILBERMAN
CHEF DU SERVICE DE RADIOLOGIE

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN ABRIAL
CHEF DU SERVICE DE MATERNITÉ

MONSIEUR MAURICE GRANGEON
PHARMACIEN DE L'HÔPITAL

A TOUS CEUX QUI M'ONT SI BIEN ACCUEILLIE
ET QUI ONT FACILITE MA TACHE A PRIVAS,

A TOUS MES AMIS.

INTRODUCTION

Les dérivés nitrés sont employés dans le traitement de l'angine de poitrine et de l'insuffisance coronarienne depuis près d'un siècle : ils demeurent toujours les agents les plus efficaces proposés au clinicien dans le traitement de cette affection.

La tri-nitroglycérine est, bien entendu, la clef de voûte de cette série médicamenteuse. Son action extrêmement brillante dans la cédation de la crise angineuse l'a rendue jusqu'alors irremplaçable. Mais cette action est brève et ne peut intervenir comme traitement de fond, ou tout au moins comme médication préventive des crises. Les efforts des chimistes ont convergé ces dernières années pour réaliser des composés nitrés à action prolongée. Beaucoup d'entre eux se sont révélés peu efficaces ; devant ces échecs, on a tenté de faire appel à toute une série de corps nouveaux d'essence entièrement différente.

Notre étude porte sur un nouveau composé nitré qui, dans l'ensemble, paraît nettement plus actif que tous ceux utilisés jusqu'alors. Il s'agit du *dinitrate d'isosorbide*. D'action assez rapide (mais moins que la tri-nitroglycérine), il possède sur elle l'immense avantage d'une action durant plusieurs heures et peut donc réaliser, sinon un traitement d'urgence de la crise, du moins un traitement préventif nettement efficace. Ce médicament, déjà étudié depuis plusieurs années aux États-Unis, est actuellement disponible en France (1), mais les travaux qui lui sont consacrés dans notre pays sont encore très peu nombreux.

Nous apportons ici les documents concernant une des premières expérimentations cliniques faites en France à la Clinique Cardiovasculaire de Lyon (P^r Froment), sous la direction du P^r Agrégé A. Perrin.

(1) Commercialisé par les Laboratoires Théraplix sous le nom de Risordan.

HISTORIQUE - TRAVAUX ANTÉRIEURS

La chimiothérapie de l'angine de poitrine par les nitrites a déjà un siècle d'expérience. Elle a suscité extrêmement tôt l'intérêt et la curiosité des cliniciens tels que BRUNTON qui en 1867 relata ses travaux et décrivit ses expériences sur le nitrite d'amyle. Son livre « Lectures on the actions of medicines » ne fût publié qu'en 1897.

En 1893, BRADBURY fit une étude comparative des différents vaso-dilatateurs connus jusque-là.

L'étude du tétranitrate d'érythrol et de l'hexanitrate de mannityle remonte à une cinquantaine d'années après celles de BRUNTON.

Cette recherche était prévisible, car depuis longtemps, les cardiologues, les biologistes et les chimistes insistaient sur la nécessité de perfectionner le traitement chimique de l'angine de poitrine en substituant à la chimiothérapie d'action rapide et brève par la trinitrine une autre chimiothérapie, d'action rapide elle aussi, mais ayant des effets durables.

Un produit présentant ces qualités était connu et synthétisé depuis 1939. Il s'agit du dinitrate d'isosorbide qui a donné lieu depuis à de très nombreuses investigations et travaux dont nous ne citerons que les principaux. Ce produit s'est révélé comme étant l'un des plus puissants vaso-dilatateurs coronariens actuellement connus.

Ainsi FRANTZ et ses collaborateurs furent-ils les pionniers dans cette recherche, quand en 1939 ils étudièrent le dinitrate d'isosorbide sous son aspect chimique et le synthétisèrent.

Ces auteurs observèrent que la présence d'une conjugaison éther dans les alcools sucrés et nitrates réduisait leur activité hypotensive et prolongeait leur durée d'action.

L'étude pharmacologique du dinitrate d'isosorbide leur montra que mis *in vitro* en présence de cellules hépatiques, ce corps était rapidement absorbé et que sa dégradation en nitrite était lente. Ils mirent également en évidence sa très grande résistance à l'hydrolyse et son pouvoir de solubilité élevé dans l'eau.

En 1947, GOLDBERG fit une comparaison entre le dinitrate d'isosorbide et le dinitrate d'isomannide, son isomère.

Cette étude eut lieu au laboratoire et fut suivie d'une étude clinique, GOLDBERG faisant ainsi les premiers essais chez l'homme. Il montra, à doses égales, la nette supériorité du dinitrate d'isosorbide, tant par son pouvoir vaso-dilatateur que par la durée de celui-ci, mettant ainsi ce produit à une place de choix parmi les nitrates à action prolongée.

Comme la dégradation du dinitrate d'isosorbide par le foie est très lente et susceptible, de ce fait, de maintenir une forte concentration de produit actif dans le milieu, on conçoit l'intérêt que pouvait représenter la mesure du taux de nitrate dans le sang du patient recevant ce médicament.

La méthode de YAGODA n'était pas valable pour le dinitrate d'isosorbide, aussi HOLLER et HUCH la modifièrent-ils en s'inspirant de la méthode de BOYD pour l'extraction des lipides du sang, puisque le dinitrate d'isosorbide est transporté par la fraction lipidique du sérum.

HOLLER et HUCH codifièrent en 1948 leur méthode colorimétrique de dosage des nitrates et des nitrites. C'est la technique employée depuis.

SHERBER et GELB en 1960 reprirent l'étude des propriétés pharmacologiques du dinitrate d'isosorbide et confirmèrent les données précédentes. Ils confirmèrent également l'augmentation du débit coronarien sous l'influence du dinitrate d'isosorbide sur le cœur isolé du lapin. Leur expérimentation clinique repose sur l'étude de 40 malades traités pendant 3 à 19 mois par le dinitrate d'isosorbide pour insuffisance coronarienne. La posologie a été de 4 comprimés à 10 mg par jour.

Ces auteurs donnent des résultats déjà excellents, confirmant ceux de GOLDBERG, à savoir que chez 75 % de ces malades il y avait eu une disparition du syndrome angineux et que les 25 % restants avaient cependant bénéficié d'une amélioration. La tolérance du produit chez leurs malades a été bonne, voire excellente, puisque les céphalées données par le traitement ont été, dans 99 % des cas, soulagées par une diminution de la posologie et une adjonction de salicylés. Ils n'observèrent aucune modification biologique au cours du traitement.

En 1960, FISCH et ses collaborateurs ont présenté un rapport concernant les résultats cliniques obtenus avec le dinitrate d'isosorbide. Ils ont montré que ce produit était rapidement absorbé et avait une action de longue durée. Le produit était nettement efficace pour la prophylaxie de l'angine de poitrine et donnait d'excellents résultats ou seulement de bons résultats dans 75 % des cas. Ces auteurs insistent sur le fait qu'il faut conduire l'expérimentation clinique des nitrates, et, en particulier du dinitrate d'isosorbide, en utilisant la dose optimum capable d'atténuer l'angine de poitrine sans provoquer des céphalées.

RUSSEK publia également en 1960 un article concernant une étude comparative entre les différents nitrites connus et leurs effets dans l'angine de poitrine. Cet auteur préconise que le choix d'un dérivé nitré à longue action doit se faire d'après la symptomatologie, la tolérance et la réponse du sujet à la thérapeutique. A ce point de vue, il retient trois produits : le tétranitrate d'érythrol, le tétranitrate de penta-érythrol et le dinitrate d'isosorbide. Il étudie les deux voies d'administration : la voie orale ayant un délai d'action de 30 minutes et une action pendant 4 heures environ, la posologie est alors de 5 à 30 mg 4 fois par jour ; la voie sublinguale qui, avec des doses peu élevées, permet une rapidité d'action comparable à celle de la trinitrine, mais cette action dure 2 à 3 heures.

DE GRAAF en 1960 s'intéressa tout particulièrement aux céphalées que peut donner la trinitrine ou les autres dérivés nitrés ; elles sont brèves avec la trinitrine, elles se prolongent souvent plusieurs heures avec les autres dérivés nitrés. Tous les dérivés nitrés, aux doses efficaces, en donnent ; elles sont de type vasculaire et sont l'indication de la limite supérieure de la posologie. Ces céphalées sont moins fréquentes si l'on augmente progressivement la dose jusqu'à l'obtention de l'effet thérapeutique ou si l'on maintient un traitement ininterrompu pendant quelque temps.

Dans tous les cas, il y a lieu d'adapter les doses à la symptomatologie, à la tolérance du malade et à sa réponse à la thérapeutique.

SHAPIRO, en février 1961, complète, pour sa part, l'expérience clinique du dinitrate d'isosorbide. Il présente un rapport ayant trait à une étude portant sur deux ans et comprenant 51 malades âgés de 36 à 82 ans, atteints d'angine de poitrine grave, à crises fréquentes. Ces malades ont été traités pendant au moins deux mois, parfois même pendant plus d'un an, avec des comprimés à 10 mg administrés 3 à 4 fois par jour, puis avec des comprimés à 20 mg donnés également en 3 à 4 prises. Les résultats obtenus montrèrent que dans 75 % des cas on a un résultat bénéfique, et, parmi ces malades, 33 % eurent un résultat excellent avec disparition presque complète des crises angineuses et avec une consommation de trinitrine presque nulle. Les céphalées observées au début du traitement ont été combattues avec de l'aspirine donnée pendant 5 à 6 jours ; quelques rares malades durent cependant arrêter la médication.

L'étude clinique apportée par LESLIE en février 1961 est très importante. Elle porte sur 150 malades, parmi lesquels 80 furent particulièrement étudiés. Au total, l'étude comprend 7.146 jours (soit 19 ans 1/2) de traitement ! Les 80 malades sélectionnés, de 33 à 70 ans, ont été suivis régulièrement. Les résultats furent bons ou même excellents chez 75 % d'entre eux, avec amélioration fonctionnelle et électrocardiographique ;

20 % eurent une réponse passable au traitement si l'on prend les mêmes critères. 5 % ne furent pas du tout améliorés. Ce travail comporte une étude comparative entre les divers agents vaso-dilatateurs grâce à une méthode « cross-over » simplifiée. Les résultats en sont consignés dans le tableau suivant :

PRODUITS	SUPÉRIORITÉ de l'I.S.D.N.	ÉGALITÉ de l'I.S.D.N.	INFÉRIORITÉ de l'I.S.D.N.
Tétranitrate de Pentaérythrol	36	5	1
Association sédatifs, tranquillisants, hypotenseurs	61	9	4
Tétranitrate d'Erythrol	10	1	1
Chlorhydrate de Papavérine	—	2	—
Dioxyène-Phosphate	9	5	—
Biphosphate de trinitrate de tri- éthanolamine	4	1	—
TOTAL.....	120 ou 80,5 %	23 ou 15,4 %	6 ou 4,1 %

Donc, 80,5 % des sujets étaient soulagés davantage par le dinitrate d'isosorbide (I.S.D.N.) que par une autre thérapeutique, 15 % étaient soulagés d'une façon identique et 4 % bénéficiaient davantage d'une autre thérapeutique. La posologie a été de 10 mg, 4 fois par jour en moyenne, par voie orale. Le temps de latence a été de 15 à 30 minutes et l'action s'est manifestée pendant 4 à 5 heures. Les effets secondaires, en particulier les céphalées, sont apparus dans 67,5 % des cas et ont amené l'interruption du traitement dans 2,5 % des cas ; dans les autres cas, elles ont disparu après emploi prolongé du produit. Cet auteur conclut à la supériorité nette du dinitrate d'isosorbide.

En mars 1961, ALBERT (A.) rapporte son expérience clinique personnelle. Le traitement au dinitrate d'isosorbide fut essayé chez 29 malades, ayant de 46 à 83 ans, aux doses de 10 mg 4 fois par jour et cela pendant environ 3 mois. Les résultats furent bons chez 82 % des malades qui étaient tous des insuffisants coronariens présentant des crises d'angine de poitrine. Chez ces malades il y avait une nette supériorité d'action de l'I.S.D.N. par rapport aux autres vaso-dilatateurs à action prolongée administrés antérieurement. L'auteur souligne la nécessité d'étudier ce traitement par le dinitrate d'isosorbide pendant un laps de temps assez long, au moins 8 semaines, pendant lesquelles l'amélioration est progressive

grâce à un développement de la circulation collatérale sous l'effet de la thérapeutique. Des céphalées apparurent chez 18 % des sujets mais 3 seulement durent interrompre le traitement.

L'étude toxicologique et pharmacologique du dinitrate d'isosorbide a été reprise par BAEDER (D.H.) en avril 1961. Il confirma les notions pharmacologiques et pharmacodynamiques déjà énoncées par les auteurs et il montra que la dose léthale 50 par voie orale chez les rongeurs était supérieure à 1000 mg/Kg., ce qui fait une dose énorme par rapport à celles utilisées en thérapeutique. Il montra également que la toxicité chronique était nulle chez l'animal.

Reprenant leur étude de 1960, SHERBER et GELB publièrent en juin 1961 une expérience clinique du dinitrate d'isosorbide faite sur une plus grande échelle : 119 malades atteints d'angine de poitrine et mal soulagés par les médications habituelles. La posologie fut de 1 comprimé à 5 mg 4 fois par jour. On la remplaça au bout d'une semaine par une posologie double faite de 1 comprimé à 10 mg 4 fois par jour. Ces traitements eurent lieu pendant des périodes allant de 2 mois à 2 ans. Les résultats, excellents dans 74 % des cas, furent médiocres pour 24 malades soit 19 % des cas. On dut interrompre le traitement dans 4 % des cas, du fait des céphalées. Un seul malade sur 119 n'éprouva aucun soulagement en suivant un traitement continu au dinitrate d'isosorbide.

Si l'on compare les résultats obtenus dans cette étude avec ceux rapportés par d'autres expérimentateurs, on constate que le nombre de résultats bons ou excellents voisine toujours 75 %, mais par contre, on trouve de grosses différences dans les pourcentages des malades ayant eu des céphalées.

MAC KAY, en août 1961, compare, dans deux séries d'essais successifs, l'activité du dinitrate d'isosorbide par rapport à celle d'un placebo d'une part et l'activité du dinitrate d'isosorbide par rapport à celle de la trinitrine d'autre part. La première série d'essais porte sur 60 malades présentant de l'angor coronarien et traités par 5 à 15 mg de dinitrate d'isosorbide (voie orale) donnés 3 fois par jour pendant un mois, sauf une semaine de traitement pendant laquelle on a donné un placebo. Les résultats montrent une nette et constante supériorité du dinitrate d'isosorbide sur le placebo. Chez 12 malades, l'étude avec le placebo ne porte que sur 2 à 3 jours, à cause de l'intensité de la reprise du syndrome angineux. La deuxième série d'essais groupe 30 malades qui utilisaient la trinitrine depuis 1 à 7 ans et chez lesquels on remplace pendant une semaine la trinitrine par le dinitrate d'isosorbide par voie sub-linguale. On constate que l'action du dinitrate d'isosorbide est plus lente à apparaître, mais plus puissante et plus prolongée que celle donnée par la trinitrine. Cependant 24 malades sur 30 préférèrent le dinitrate d'iso-

sorbide. L'auteur souligne de plus que les comprimés à 5 mg conservent pendant des années leur activité car ils sont stables. Il n'en est pas de même avec la trinitrine qui peut contenir des quantités variables de produit actif.

JOSEPH (L.G.) et MANCINI (A.), en juin 1961, relatent leur expérience personnelle portant sur 50 malades, âgés de 41 à 80 ans et présentant un syndrome angineux certain. Les malades ont été traités avec des doses de 40 mg de dinitrate d'isosorbide donnés en 4 prises. Le traitement fut échelonné entre 25 et 100 jours. Les résultats obtenus furent excellents dans 80 % des cas.

BERRY, CARNEY et LANKFORD (juin 1961) ont fait une étude clinique de juin 1959 à janvier 1961, donc de 18 mois. Cette étude a porté sur 28 malades atteints d'une cardiopathie ischémique se manifestant sous la forme d'un syndrome angineux. Par la méthode de la « double-blind-technique », on a comparé chez ces sujets l'activité du dinitrate d'isosorbide à celle d'un placebo : la différence d'efficacité des produits a été de 76 %. En comparant l'action du dinitrate d'isosorbide à celle du tétranitrate de pentaérythrol, ces auteurs constatent une supériorité d'action du premier produit de l'ordre de 16 %. Enfin, le tétranitrate de pentaérythrol a montré une supériorité d'action sur le placebo dans 60 % des cas. Après absorption de 20 mg de dinitrate d'isosorbide, ces auteurs ont pu mettre en évidence — grâce à la technique de dosage de HOLLER et HUCH — dans le sang d'un patient, un maximum de concentration du produit à la 3^e heure suivant l'ingestion des 20 mg et une concentration encore valable à la 4^e heure. Là aussi on signale l'apparition de céphalées chez les malades traités.

BUCKLEY, ACETO et KINNARD (juin 1961) montrent les effets hypotenseurs prolongés que l'on obtient chez des chiens anesthésiés lorsqu'on injecte par voie intra-veineuse ou intra-duodénale du dinitrate d'isosorbide ou du tétranitrate de pentaérythrol. Les deux produits sont capables de réduire la résistance vasculaire coronarienne, mais le dinitrate d'isosorbide sous forme de comprimés est plus efficace que le tétranitrate de pentaérythrol ; son action maxima s'exerce environ 80 minutes après l'administration. L'efficacité vaso-dilatatrice coronarienne du produit est prouvée par le fait que, même en présence d'hypotension, le débit coronaire se maintient à peu près à son taux initial si le sujet a reçu le dinitrate d'isosorbide.

HEDGES, SCHMIDTKE et LESLIE (juin 1961) expérimentent sur un lot de chiens, pesant de 12 à 16 kg. Chez ces animaux, ils ligaturent une artère coronaire (l'artère circonflexe) en un point qui doit entraîner la mort et étudient chez ces mêmes animaux une possibilité de traitement de

l'occlusion coronarienne aiguë par des agents vaso-dilatateurs agissant contre la fibrillation. Le pourcentage de survivants par rapport au groupe témoin prouve l'action de l'I.S.D.N. comme vaso-dilatateur et anti-fibrillant. Chez l'homme, la même étude a été reprise sur des malades présentant un infarctus du myocarde. Ces malades ont été traités par le traitement classique de l'infarctus du myocarde et ont reçu en plus 10 mg de dinitrate d'isosorbide toutes les 4 heures. Sur 32 malades, 31 survécurent, un seul mourut d'une aggravation de l'infarctus.

FREMONT (R.E.), dans un rapport paru en octobre 1961, fait le point de son expérience clinique du dinitrate d'isosorbide. L'essai porte sur un groupe de 27 malades dont 23 présentaient un syndrome angineux d'effort associé ou non à un syndrome angineux de décubitus et consécutif à un infarctus du myocarde datant d'au moins six mois. Les deux derniers malades présentaient, pour leur part, un syndrome angineux d'effort typique. Ces malades furent soumis à un traitement par placebo alternant avec le dinitrate d'isosorbide à une posologie variant d'un malade à l'autre, mais le plus souvent de 10 mg 3 à 4 fois par jour par voie orale. Les critères d'efficacité du nouveau médicament furent d'une part cliniques, portant sur l'amélioration fonctionnelle du malade et la diminution de la consommation de trinitrine, et d'autre part électrocardiographiques, balistocardiographiques et pléthysmographiques. Les résultats sont les suivants : l'amélioration fonctionnelle a été nette dans 74 % des cas. La diminution de consommation de trinitrine a été de l'ordre de 3/4 dans 52 % des cas et de la moitié pour 24 % des malades ; l'amélioration de l'électrocardiogramme au repos et du balistocardiogramme au repos, faits en série, a été nulle, même chez des malades très améliorés cliniquement. Toutefois, on note une amélioration significative du balistocardiogramme enregistré immédiatement après l'administration de dinitrate d'isosorbide. Enfin, la pléthysmographie pratiquée au niveau des membres inférieurs montra une augmentation considérable de l'amplitude du pouls périphérique après la prise de 10 mg de dinitrate d'isosorbide. Aucune accoutumance n'est signalée. Des céphalées sont observées dans 28 % des cas, diminuant avec l'adaptation de la thérapeutique et la continuation du traitement et n'obligeant à l'arrêt du médicament que dans 1 cas seulement.

SMITH Sr (A.L.), en septembre 1962, traite 46 malades, âgés de 34 à 67 ans, pendant des périodes s'échelonnant de 4 à 22 mois. Le traitement est réalisé avec du dinitrate d'isosorbide donné par voie sublinguale. La posologie fut en moyenne de 5 mg 3 à 4 fois par jour. Les résultats furent très bons et prouvent encore une fois l'efficacité du produit. Des céphalées apparurent dans 50 % des cas mais ont été enrayerées par une diminution de la posologie ou l'administration de salicylés ou de phénobarbital. L'auteur conclut au réel progrès apporté dans le trai-

tement de l'angine de poitrine par le dinitrate d'isosorbide par voie sub-linguale.

Un argument de très haute qualité venant corroborer cette thèse est apporté par le travail original de GENSINI (décembre 1962) qui apporte la preuve coronographique de la vaso-dilatation coronarienne sous l'effet du dinitrate d'isosorbide. Cette étude présente un intérêt à double titre : cet auteur a d'abord détecté par contrôle artériographique la réalité d'un spasme coronarien prononcé mais passager en présence de modifications artério-sclérotiques modérées. Il a ensuite, après administration d'un vaso-dilatateur coronarien (le dinitrate d'isosorbide), constaté la disparition de ce spasme. Celui-ci peut être déclenché par l'injection de produit de contraste. Il n'en reste pas moins que c'est la première fois qu'on arrive à visualiser un tel phénomène. Cet auteur a, de plus, provoqué au laboratoire un spasme coronarien chez 15 chiens par injection de pitressine dans l'artère coronaire principale gauche ou dans l'artère circonflexe, à raison d'une dose variant de 0,5 à 30 unités. Le spasme obtenu, visible sur l'artériogramme, aboutissait parfois à l'absence complète d'opacification de l'artère en amont du point d'injection. Le dinitrate d'isosorbide, injecté dans la même artère, a supprimé rapidement la vaso-contriction provoquée par la pitressine.

Une autre étude des effets comparés du dinitrate d'isosorbide et de la trinitrine a été faite par BUNN et CHREMOS en janvier 1963. Ces auteurs jugent la rapidité et la durée de l'action de ces deux produits chez 45 malades atteints d'angine de poitrine et soumis au test des deux marches de MASTER. Immédiatement après administration de la nitroglycérine, 64 % des malades ont été soulagés et il y eut des modifications électrocardiographiques dans 63 % des cas (comparaison avec ces mêmes sujets faisant le même effort sans recevoir de vaso-dilatateurs). Après administration du dinitrate d'isosorbide, 62 % des sujets furent subjectivement améliorés. L'effet de la nitroglycérine s'est fait sentir pendant 30 minutes pour 71 % des malades mais, 60 minutes après, 21 % seulement des malades bénéficiaient de ses effets, sous forme très atténuée et surtout il n'y avait des améliorations électrocardiographiques que dans 56 % des cas seulement. Après le dinitrate d'isosorbide, l'effet bénéfique se faisait sentir à 100 %, même après 60 minutes et il y avait des modifications favorables de l'électrocardiogramme dans 93 % des cas. Les auteurs concluent donc que le dinitrate d'isosorbide a un délai d'action un peu plus long que la trinitrine, mais une action nettement plus prolongée. Quant aux effets secondaires, maux de tête en particulier, leur survenue a été constatée avec une fréquence égale dans les deux cas.

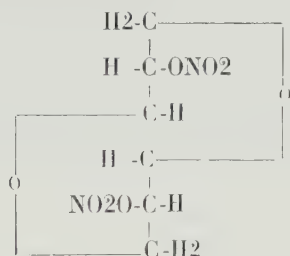
PIERRON (J.) (20 juin 1963) fait, en plus d'un contrôle fonctionnel, un contrôle balistocardiographique après traitement de 39 malades pendant une durée de 4 à 10 semaines avec du dinitrate d'isosorbide à raison

de 1 comprimé à 5 milligrammes, 3 fois par jour. Cet auteur obtient la preuve objective balistocardiographique de l'effet bénéfique du vasodilatateur chez 4 malades ayant présenté un angor à la suite d'un infarctus, 10 fois la preuve objective chez 21 angineux coronariens et 4 fois dans des angors très récents (7 cas étudiés). Ces résultats semblent aller à l'encontre de ceux de R.E. FREMONT (U.S.A.). La cause de ces divergences peut être élucidée par la comparaison des deux méthodes balistocardiographiques employées par ces auteurs et par leurs critères d'interprétation du balistocardiogramme.

PRÉSENTATION DU NOUVEAU MÉDICAMENT

I. - BASES PHYSICO-CHIMIQUES

Le dinitrate d'isosorbide, polyalcool nitré, isomère du dinitrate d'isomannide, est le 1-4-3-6 dianhydro sorbitol, 2,5 dinitrate. Il a pour formule globale $C_6 H_8 O_2 (ONO_2)_2$, et pour formule développée



Il se présente à l'état anhydre sous forme de cristaux blancs. Son poids moléculaire est 236,14. Son point de fusion se situe à 70°. Surtout, il présente un avantage remarquable expliquant certaines de ses qualités cliniques : sa solubilité, notamment dans l'eau, qui atteint presque celle de la trinitroglycérine. D'autre part, le dinitrate d'isosorbide est très soluble dans l'alcool et dans l'éther ; sa solubilité dans l'huile d'arachide atteint 50 à 100 milligrammes/ml et, dans l'eau, elle est égale à 1,09 mg/ml. Cette solubilité joue un rôle important dans la rapidité d'action.

II. - SA PLACE PARMI LES DÉRIVÉS NITRÉS UTILISÉS JUSQU'ALORS

1°) Les Nitrites d'action rapide mais brève

a) LA TRINITRINE :

L'administration per-linguale de dragées dosées à I ou II gouttes (soit 1 ctg 5 ou 3 ctg de produit actif) de ce médicament donne une réaction appréciable au bout seulement d'une à deux minutes et ceci pendant 20 à 30 minutes.

Cette rapidité d'action est expliquée par sa très grande solubilité dans l'eau. (1,250 mg/ml.)

b) LE NITRITE D'AMYLE :

L'administration de ce produit se fait par inhalation et l'action favorable se fait sentir beaucoup plus rapidement, en 10 à 15 secondes, mais ne dure que quelques minutes seulement.

Sa posologie est difficilement réglable. De plus, ce produit donne lieu à des réactions paradoxales se traduisant par des modifications électrocardiographiques semblables à celles que l'on observe, chez les mêmes malades, pendant l'épreuve d'effort, et sont dues à une ischémie myocardique résultant d'une diminution du flux sanguin coronarien par insuffisance d'apport au cœur, donc de la circulation de retour.

Cette réaction paradoxale se voit également avec des doses fortes de trinitrine (plus de 10 % des cas).

c) LE NITRITE D'OCTYLE :

L'administration de ce produit se fait également par voie aérienne, mais il n'est pas possible d'en faire une thérapeutique de routine car son action est trop faible et l'effet maximum obtenu, par inhalations répétées de ce médicament, n'a jamais pu égaler que l'effet obtenu par l'administration sublinguale de 1/360° de grain de nitroglycérine.

Les trois produits précités ont une action rapide mais brève. On peut les employer en prévision d'un effort immédiat ou pour traiter la crise angineuse elle-même. Mais le caractère imprévisible des épisodes angineux rend délicat, pour ne pas dire impossible, le contrôle de ces épisodes par l'administration de ces produits.

2°) Les Nitrites d'action prolongée

Ils sont couramment utilisés dans le traitement prophylactique de l'angine de poitrine. Ce sont essentiellement :

a) LE TÉTRANITRATE DE PENTAÉRYTHROL :

L'administration, par voie orale, de 20 à 50 milligrammes donne un effet appréciable en 60 à 90 minutes, et cela pendant cinq heures environ, ce qui se traduit par des modifications électrocardiographiques au cours de l'épreuve d'effort. Le retard d'action est probablement en rapport avec une solubilité beaucoup plus faible (0,0015 mg/ml., soit plus de 600 fois moins soluble que le dinitrate d'isosorbide).

L'inconvénient majeur est cette latence d'action importante. De plus, on reproche à ce produit des effets secondaires, tels que céphalées vasculaires et troubles gastriques, avec des doses de l'ordre de 40 à 50 milligrammes. Il est vrai que ces manifestations secondaires sont plus rares avec des doses plus faibles.

L'administration par voie sublinguale de 20 milligrammes du produit a l'avantage de donner un effet rapide, en 10 minutes environ, mais également l'inconvénient d'avoir une durée d'action aussi brève que celle observée avec la trinitrine (30 minutes), ce dernier produit agissant beaucoup plus rapidement. Aussi ne voit-on pas bien l'intérêt d'une thérapeutique au tétranitrate de pentaérythrol par voie sublinguale.

b) LE TÉTRANITRATE D'ÉRYTHROL :

L'administration par voie sublinguale de comprimés à 15 milligrammes donne un effet favorable avec un délai d'action d'à peine 5 minutes, donc voisin de celui de la nitroglycérine, et durant deux heures environ. Avec un seul comprimé, l'effet est donc identique à celui que l'on obtiendrait avec 4 à 6 dragées de trinitrine prise une par une à 20 ou 30 minutes d'intervalle. Mais le gros écueil est l'apparition de céphalées vasculaires prononcées dans 40 % des cas. Comme dans le cas précédent, ces effets secondaires peuvent être réduits si l'on commence le traitement avec une demi-dose et si l'on augmente progressivement la posologie. On observe, malgré cela, de vraies intolérances au produit. Dans ce cas également, on peut observer des effets paradoxaux en raison de la puissance de ce médicament.

L'administration par voie orale montre un effet moindre : après une latence d'action de 30 minutes, le bénéfice de la thérapeutique ne dure que pendant une heure ou deux. La voie sublinguale est donc manifestement plus intéressante.

Nous voyons donc que, bien que ces produits soient véritablement actifs, aucun ne possède le double avantage d'avoir une action suffisamment rapide et, en même temps, suffisamment prolongée pour être préférable à la trinitrine.

c) LE DINITRATE D'ISOSORBIDE :

La voie d'administration est également double : orale et sublinguale, mais avec l'avantage sur les autres produits d'avoir une action favorable et complète en combinant ces deux modes d'administration. Par voie sublinguale, la dose est de 5 à 10 milligrammes et, par voie orale, elle est de 5 à 30 milligrammes. Cette dernière demande un délai d'action d'environ 30 minutes (donc nettement plus bref que le tétranitrate de pentaérythrol et a une action favorable pendant environ 4 heures (donc comparable à celle du tétranitrate de pentaérythrol et nettement supérieure à tous les autres produits). La voie sublinguale aurait une action en 2 minutes seulement pour certains auteurs (RUSSEK, LESLIE), en 5 à 15 minutes pour d'autres auteurs (PERRIN) et qui durerait pendant une heure et demie à deux heures. La rapidité d'action est donc comparable à celle de la trinitrine et du tétranitrate d'érythrol, mais cette action est beaucoup plus longue.

Ainsi ce serait, jusqu'à présent, une des formes médicamenteuses nitrées qui permettrait, grâce à deux modes d'administration également efficaces et se complétant, de traiter en urgence la crise angineuse et, à long terme, l'insuffisance coronarienne. Mais le dinitrate d'isosorbide présente, comme les autres produits voisins, l'inconvénient de donner des céphalées vasculaires aux malades traités ; nous y reviendrons et nous verrons qu'une bonne sélection des malades et une adaptation correcte des doses permettent de les éviter dans un nombre important de cas.

III. - PHARMACODYNAMIE DU DINITRATE D'ISOSORBIDE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

1°) Effets du Dinitrate d'Isosorbide sur la pression sanguine :

a) Chez le chien anesthésié au pentobarbital sodique, on mesure la pression carotidienne avant et tout au long de l'expérience. Les doses employées ont été étalées de 0,08 mg/kg à 0,8 mg/kg, et on a constaté que l'administration intra-veineuse du dinitrate d'isosorbide, que ce soit dans la veine fémorale ou dans la veine porte, donnait les mêmes chutes tensionnelles. La chute de la pression sanguine était lente mais celle-ci revenait en 3 à 5 minutes seulement à la valeur initiale.

Avec la trinitrine, on obtient des résultats très différents : avec la trinitroglycérine, il faut, pour obtenir un effet tensionnel égal, des doses 20 fois plus élevées par la voie splénique (qui débouche dans la circulation portale) que par la voie fémorale, évitant la circulation portale.

Cette différence est due au fait que le dinitrate d'isosorbide est rapidement absorbé par les cellules hépatiques et converti lentement en nitrite.

b) Chez le lapin anesthésié à l'uréthane, l'administration intra-veineuse de dinitrate d'isosorbide, à des doses variant de 0,2 à 0,5 mg/kg, a produit un abaissement de la tension atteignant 30 à 50 % du niveau initial. Cet effet a duré de 10 à 12 minutes. On a obtenu des effets proportionnels aux premiers avec des doses beaucoup plus élevées, de l'ordre de 2,5 à 5 mg/kg.

Une chute de la pression sanguine, ayant entraîné la mort, fut observée avec des doses très importantes, de l'ordre de 10 mg/kg, c'est-à-dire des doses de l'ordre de 10 à 40 fois les doses thérapeutiques. Il y a cependant un antidote à cet effet néfaste sur la pression sanguine, c'est l'épinéphrine.

Par voie perlinguale, l'administration de dinitrate d'isosorbide, à la dose de 0,5 à 1 mg/kg de poids, provoque une baisse de la pression artérielle de l'ordre de 20 %.

Le dinitrate d'isosorbide provoque donc, chez l'animal, des effets hypotenseurs, comme l'ont montré en particulier les travaux de BUCKLEY, ACETO et KINNARD.

2°) Effets du Dinitrate d'Isosorbide sur la respiration :

Ces effets ont été étudiés pendant les expériences précédentes, donc sur le même matériel d'étude. Ces effets ont été nuls chez le chien avec les doses employées ci-dessus. Par contre, chez le lapin, on a pu observer un arrêt de la respiration mais l'expérience avait lieu avec des doses extrêmement fortes (10 mg par kilo de poids).

3°) Effets du Dinitrate d'Isosorbide sur le cœur isolé

(Technique de LAGENDORF) (Travaux de SHERBER et GELB) :

Cette recherche a fait l'objet d'un grand nombre d'expériences. Les cœurs isolés étudiés ont, dans un premier temps, été perfusés avec une solution de Tyrode, la quantité de liquide perfusé par minute mesurant le débit coronaire. Cette première expérience sert de témoin. Les cœurs furent ensuite perfusés avec des solutions de Tyrode contenant le produit à étudier, à des concentrations s'échelonnant de $7,5 \times 10^{-3}$ à 12×10^{-3} .

Les résultats obtenus après 123 essais sur 10 cœurs perfusés mon-

trent que le dinitrate d'isosorbide produit invariablement, avec la solution contenant la concentration la plus faible, une augmentation du liquide perfusé, donc du flux coronaire, de l'ordre de 30 à 40 %. Nous avons donc une action spécifique de ce produit sur le cœur perfusé isolé.

Chez le chien, au laboratoire, le dinitrate d'isosorbide augmente le débit coronaire de 40 à 100 %, alors que le tétranitrate de pentaérythrol ne l'augmente que de 11 %.

Chez le chien et, ce qui est encore plus intéressant, chez l'homme, GENSINI a apporté la preuve de cette augmentation du débit coronaire par vaso-dilatation coronarienne. Chez une malade et chez des animaux de laboratoire, après avoir constaté ou provoqué un spasme coronarien, cet auteur apporte la confirmation coronographique de la suppression de ce spasme sous l'effet du dinitrate d'isosorbide.

4°) Effets du Dinitrate d'Isosorbide sur l'intestin isolé :

(Technique de MAGNUS.)

La recherche a été effectuée sur l'iléon isolé de lapin ; elle met en évidence une diminution transitoire du tonus et de l'amplitude des contractions. Le retour à la normale se fait dès l'élimination du produit.

IV. - MÉTABOLISME DU DINITRATE D'ISOSORBIDE

L'étude a été faite, en particulier, par KRANTZ, CARR, BAEDER, etc..., sur des coupes de foie afin de déterminer l'action des estérases et des processus de détoxication sur les composés nitrés à étudier. Les produits étudiés ont été mis en incubation à 37° sur des coupes de foie. On a ensuite dosé les ions nitrate et nitrite à intervalles réguliers. On observe d'abord la rapide absorption du dinitrate d'isosorbide par le foie, comparativement à l'absorption par ces mêmes coupes de foie des dérivés nitrés tels que les hexa-esters linéaires, peu solubles dans l'eau, hexanitrate de mannityle et hexanitrate de sorbityle, par exemple. On note également une conversion lente du dinitrate d'isosorbide en nitrite alors que le métabolisme des hexa-esters précités est rapide, donnant une libération d'ions nitrate dans le foie rapidement décelables.

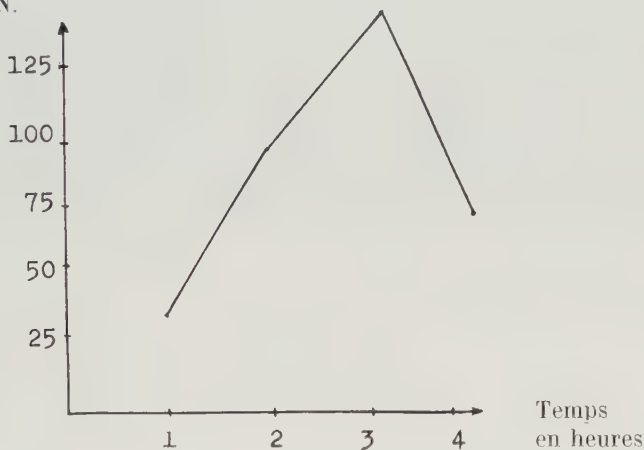
La grande solubilité du dinitrate d'isosorbide, associée à sa faible vitesse de destruction, permet de maintenir une forte concentration du produit actif dans le milieu et c'est de là que vient sa nette supériorité

d'action pharmacologique si on le compare aux hexanitrate de mannityle ou de sorbityle, peu solubles et rapidement détruits par le foie, ou au tétranitrate de pentaérythrol, très faiblement soluble et qui, en raison de sa trop faible concentration dans le milieu, n'a pas été affecté par les cellules hépatiques.

La preuve tangible du maintien de cette forte concentration du produit actif dans le milieu est apportée par les travaux de BERRY, CARNEY et LANKFORD qui purent déterminer la concentration de dinitrate d'isosorbide dans le sang, grâce à la méthode de YAGODA, modifiée par HOLLER et HUCH.

Chez un volontaire, après ingestion par voie orale de 20 milligrammes de dinitrate d'isosorbide, on dose toutes les heures les concentrations du milieu en produit et on constate un maximum de concentration égal à 160 milliéquivalents par centimètres cubes à la troisième heure. A la quatrième heure, on pouvait continuer à mesurer la quantité présente de produit. Nous représentons ci-dessous la courbe des concentrations en dinitrate d'isosorbide en fonction du temps.

Concentration en
meq/cc de I.S.D.N.
dans le sang.



Ajoutons également, au point de vue métabolique, que le tétranitrate de pentaérythrol, l'hexanitrate de sorbityle et l'hexanitrate de mannityle sont rapidement hydrolysés avec NaOH 0, 1N, alors que le dinitrate d'isosorbide est lentement hydrolysé par NaOH 0, 2 N.

V. - TOLÉRANCE DU MÉDICAMENT

Chez l'animal, l'étude de la toxicité du produit, administré par voie orale, a montré que :

— la dose léthale 50 chez les rongeurs est de 4.000 mg/kg ;

— il n'y a pas de manifestations toxiques ni chez les rats ni chez les chiens recevant le produit pendant au moins un an ; en particulier, il n'y a pas eu de modifications de la croissance, de l'hémogramme et des éléments de la moëlle osseuse et il n'a pas été observé d'atteinte histologique des parenchymes ni de méthémoglobine.

Par voie intra-veineuse nous avons vu qu'il fallait, chez le lapin, des doses très importantes, de l'ordre de 10 mg/kg, pour entraîner une chute tensionnelle mortelle.

Chez l'homme, aucun phénomène toxique n'a été observé avec le dinitrate d'isosorbide ; les divers examens pratiqués (hémogramme, recherche de méthémoglobine, cholestérolémie, glycémie, etc...) ont toujours été normaux.

Le seul inconvénient du produit consiste, dans un quart à un tiers des cas, en l'apparition de céphalées pulsatiles de type vasculaire, par dilatation des vaisseaux cérébraux et extra-cérébraux, vaisseaux de la pie-mère en particulier. Cette céphalée est le signe d'un effet pharmacologique du produit et ne peut pas être considérée vraiment comme un effet secondaire. Elle n'est pas l'apanage du seul dinitrate d'isosorbide, mais de tous les nitrates. Notons que « l'Isordil tembids » (dinitrate d'isosorbide retard) est à cet égard mieux toléré. Nous verrons les moyens que nous devons utiliser pour les diminuer au maximum car, dans certains cas, ces céphalées sont telles qu'elles obligent à l'interruption du traitement.

NOTRE EXPÉRIENCE PERSONNELLE

Notre expérience clinique du dinitrate d'isosorbide (étudié en France sous le numéro 2142 TH et commercialisé récemment sous le nom de Risordan) a été conduite pendant près de deux ans à la Clinique cardiovasculaire de Lyon et porte sur l'étude de 42 malades dont nous détaillerons plus loin les observations.

I. - MATÉRIEL D'ÉTUDE - CHOIX DES MALADES

a) SEXE :

Hommes	28 malades
Femmes	14 malades

b) AGE :

Entre 30 et 40 ans	1 cas
Entre 40 et 50 ans	5 cas
Entre 50 et 60 ans	11 cas
Entre 60 et 70 ans	15 cas
Plus de 70 ans.	10 cas

c) TYPE DE LA MALADIE CORONARIENNE :

Il s'agissait, dans tous les cas, d'athéro-sclérose coronarienne. Nous avons retenu uniquement les malades présentant un angor chronique et stable, à crises suffisamment fréquentes pour que nous puissions juger

facilement l'action du médicament. La majorité des cas présentait un véritable état de mal angineux chronique, de degrés divers. Ce type de coronarien n'est pas très fréquent, ce qui explique la longueur relative de notre expérience dont les débuts remontent maintenant à près de deux années.

Il nous paraît indispensable, pour juger l'action d'un vaso-dilatateur coronarien, de retenir uniquement ce type de malade : à crises fréquentes et parfaitement stabilisé.

d) ANCIENNETÉ DU SYNDROME ANGINEUX :

Elle s'établit ainsi ;

- moins de six mois : 1 cas (ayant cependant un syndrome angineux d'emblée grave et sans aucune tendance régressive spontanée) ;
- de six mois à un an : 4 cas ;
- de un an : 3 cas ;
- de dix-huit mois : 4 cas ;
- de deux ans : 10 malades ;
- de trois ans : 8 malades ;
- de quatre ans : 7 malades ;
- de cinq ans : 3 malades ;
- de plus de cinq ans : 2 malades.

e) Chez ces 42 malades, l'existence d'une thrombose coronarienne aigüe est notée 17 fois :

- 11 fois sous forme d'un infarctus du myocarde ;
- 6 fois sous forme d'une thrombose coronarienne non infarctogène.

Chez ces 17 malades, nous avons pris la précaution de ne traiter que les sujets parfaitement stabilisés dans leur état fonctionnel, c'est-à-dire à distance suffisante de leur thrombose pour que tout processus d'amélioration spontanée par adaptation de la circulation collatérale puisse être éliminé. C'est dire que, dans la plupart des cas, le traitement n'a été entrepris qu'au minimum six mois après la thrombose, et, dans la majorité des cas, un an après.

De ce fait, et surtout du fait du caractère stable et chronique de la maladie coronarienne, il ne faut guère compter sur les signes objectifs électrocardiographiques pour juger de l'activité d'une médication vaso-dilatatrice coronarienne. Les sujets, qui font l'objet de ce travail, présentaient soit des électrocardiogrammes normaux, ou subnormaux, ce qui est fréquent dans l'angor chronique, soit des signes électriques séquellaires,

inaccessibles à la thérapeutique. Nous verrons, cependant, que nous avons observé quelques rares modifications électrocardiographiques particulièrement suggestives.

f) Tous nos malades avaient eu des thérapeutiques vaso-dilatatrices coronariennes jugées insuffisantes dans tous les cas. On peut dire que presque toutes nos observations étaient des échecs des différentes médications vaso-dilatatrices actuelles.

Enfin, 13 de nos malades étaient au traitement anticoagulant.

II. - MODALITES DE TRAITEMENT

Presque tous nos traitements furent ambulatoires, du fait même du caractère chronique de l'insuffisance coronarienne ; mais tous les sujets furent suivis personnellement et convoqués en principe une fois par mois pour donner des nouvelles et être approvisionnés en médicament.

La durée du traitement

Elle a été au minimum de six semaines, ce délai nous paraissant indispensable pour juger de l'efficacité réelle et nous mettre à l'abri des facteurs psychologiques que peut réaliser initialement l'administration d'une thérapeutique nouvelle.

Beaucoup de nos malades sont traités depuis plus d'un an, certains depuis dix-huit mois.

Doses

Après des tâtonnements et une adaptation nécessaire des doses à chaque cas, nous avons adopté la posologie suivante pour un traitement au long cours :

a) DOSES QUOTIDIENNES :

- 16 de nos malades ont reçu 30 milligrammes du produit par jour ;
- 11 ont reçu 20 milligrammes *pro die* ;
- 18 ont reçu 15 milligrammes ;
- 1 seul n'a reçu que 5 milligrammes par jour.

b) POSOLOGIE DES COMPRIMÉS :

Dans un premier temps, nous avons utilisé des comprimés dosés à 10 milligrammes ; 29 malades ont été ainsi traités à la dose quotidienne de deux à trois comprimés par jour.

Ultérieurement, les comprimés utilisés étaient dosés à 5 milligrammes : 18 malades ont été soumis à cette nouvelle forme.

Enfin, chez 5 malades (observations 10, 13, 18, 22, 31), furent utilisés successivement, d'abord les comprimés à 10 milligrammes, puis les comprimés à 5 milligrammes.

Mode d'administration

Nous avons utilisé deux modalités d'administration :

— soit la voie digestive, le comprimé étant avalé en général avant les repas ;

— soit la voie sublinguale, les comprimés étant alors administrés à distance des repas.

III. - OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation n° 1. — Riv...
Homme de 63 ans,
Diamantaire.

Ce malade présente, en dehors de la sphère cardiologique, un néoplasme de la prostate traité par les oestrogènes depuis cinq ans.

C'est en 1957 que débute pour ce malade son aventure cardiologique, de manière très brutale, par la survenue d'un important infarctus du myocarde, de topographie antérieure, pour lequel il fut hospitalisé plusieurs semaines au pavillon N.

Il ne fut pas possible d'instituer chez ce malade un traitement anticoagulant au long cours du fait de la survenue régulière d'hématuries dès l'administration d'un quelconque anticoagulant.

Après stabilisation de l'infarctus, le malade a vu s'installer un syndrome angineux stable, limitant son effort à la montée de deux étages et à une marche en terrain plat de 150 mètres environ.

La trinitrine est chez lui très active et il en consomme ordinairement de 3 à 4 dragées par jour.

Ce malade fut soumis au 2142 TH en septembre 1960. La tolérance du médicament fut parfaite, par contre il ne fut pas possible de mettre en évidence une activité quelconque sur le syndrome angineux qui persiste identique à lui-même, tant dans la fréquence des crises que dans leur durée.

Observation n° 2. — Baud...

Homme de 75 ans.

Ce malade est un polyvasculaire qui présente une artérite confirmée des deux membres inférieurs, à laquelle se surajoute un syndrome angineux d'effort depuis un an environ.

Cette limitation douloureuse se produit pour une marche en terrain plat de 200 mètres environ, le malade ressentant de plus de fréquentes crises nocturnes survenant deux heures après le coucher.

L'ECG est normal, l'examen par ailleurs négatif.

Ce malade a été soumis au 2142 TH le 1^{er} octobre 1960.

L'effet sur le syndrome coronarien est incontestable, les douleurs sont atténuées en fréquence, en intensité et en durée. Le malade ne prend plus de trinitrine. Par contre, l'amélioration fonctionnelle se double d'un certain nombre de manifestations secondaires que le malade décrit ainsi : bouffées de chaleur avec étourdissements, mouches devant les yeux, bruit de machine à écrire dans les oreilles, mais il n'existe pas de céphalées franches.

Quoiqu'il en soit, le malade s'avère satisfait et redemande du médicament.

Observation n° 3. — Hans...

Femme de 63 ans.

Institutrice en retraite.

Cette malade, très intelligente et qui s'analyse fort bien, a présenté en 1953 un infarctus postérieur pour lequel elle a été traitée par le Professeur R. FROMENT.

Durant les quatre années qui ont suivi, elle a pu mener une vie normale et c'est depuis le mois de septembre 1957 qu'est apparu un syndrome angineux d'effort malgré un traitement anticoagulant continu.

Cette malade habite la Croix-Rousse ; pour monter chez elle, elle doit gravir une côte pour laquelle la prise d'une dragée de trinitrine est nécessaire, et une deuxième lui est nécessaire pour pouvoir gravir les trois étages qui mènent à son appartement.

Tous les traitements à visée coronarienne lui ont été fournis successivement : tous ont échoué ; une seule circonstance lui a été jusqu'ici favorable, il s'agit des courtes périodes où le traitement anticoagulant a abaissé son taux de prothrombine à moins de 10 %.

Cette malade a été soumise au traitement par le 2142 TH le 9 septembre 1960.

L'administration du premier comprimé a entraîné l'apparition d'une crise de tachyarythmie paroxystique. Puis la crise étant terminée, la prise des autres comprimés ne s'est accompagnée d'aucune manifestation particulière. La malade prend régulièrement deux comprimés par jour, elle ne ressent aucune céphalée et, selon ses propres termes, l'action sur le syndrome d'effort est « remarquable ». Le 2142 TH présente la même activité que la trinitrine, mais cette action dure quatre heures au moins. La malade n'utilise plus de trinitrine depuis qu'elle est au 2142 TH.

Elle conseille le médicament à ses voisines !!!

Depuis septembre 1961, la malade est mise à la forme à 5 mg. L'action est toujours aussi nette. Elle prend, suivant les jours 2 ou 3 comprimés.

Le traitement est actuellement fait de manière continue depuis près de 20 mois.

Observation n° 4. — Mic...

Homme de 57 ans.

Officier de l'Armée de l'Air en retraite.

Ce malade présente un syndrome angineux d'effort stable depuis le mois d'août 1959, syndrome typique mais avec irradiation brachiale droite.

L'ECG objective de petits signes ischémiques dans le territoire antérieur.

Il est à signaler par ailleurs que ce malade est un grand neurotonique, très inquiet, qu'il limite considérablement son activité et qu'il lui arrive de rester une semaine entière sans quitter son domicile dans l'appréhension d'une crise possible.

Quoi qu'il en soit, ce malade est très gêné et consomme en moyenne trois dragées de trinitrine par jour.

Le malade a été mis au 2142 TH en juin 1960. Ce fut une véritable catastrophe. L'administration même d'un 1/2 comprimé entraîne l'apparition de céphalées qualifiées d'intolérables, en même temps qu'augmentent les crises d'effort et qu'apparaissent des crises angineuses de décubitus que le malade n'accuse pas spontanément. Il a dû consommer jusqu'à 10 trinitrine par jour et il fait lever son médecin la nuit pour de tels épisodes. L'administration de 2142 TH a abouti à l'installation temporaire d'un véritable état de mal angineux.

Observation n° 5. — Cam...

Homme de 71 ans.

Photographe.

Ce malade présente, depuis le mois de novembre 1958, un syndrome angineux d'effort typique, avec irradiation bibrachiale, extrêmement serré, puisque ne le laissant pas monter deux étages sans crise et surtout le bloquant dès la première inégalité de terrain en particulier le passage des ponts.

La natirose s'avère très active et le malade en fait une consommation de quatre par jour en moyenne.

A ce syndrome d'effort se sont surajoutées des crises nocturnes et une crise de déshabillage.

Le malade a été soumis au traitement par le 2142 TH, au mois d'août 1960, à raison de trois comprimés par jour.

L'effet en a été spectaculaire, le malade pouvait monter cinq étages sans douleur et les marches normales s'effectuaient sans incident mais le sort voulut que ce malade mourut subitement alors qu'il traversait un pont lyonnais, qu'il redoutait particulièrement et dont la traversée, avant l'administration du 2142 TH, déclenchait chez lui, à coup sûr, une crise angineuse.

Observation n° 6. — Dech...

Homme de 56 ans.

Chef d'industrie.

Ce malade a présenté en décembre 1958 une thrombose coronarienne sévère avec grande ischémie myocardique dans le territoire antérieur, pour laquelle il est resté plusieurs semaines au lit, sous la protection d'un traitement anticoagulant qui fut bien conduit.

C'est dès lors qu'il reprit quelque activité que le malade a vu apparaître un syndrome angineux qui fut très vite stable, avec une limitation à l'effort chiffrée à la montée d'un seul étage et à un parcours de 100 mètres en terrain plat.

La trinitrine s'est toujours montrée très active.

Depuis l'accident initial le malade a toujours conservé en permanence des signes d'ischémie antérieure.

Il a été revu en août 1960, avec le même syndrome clinique et des signes électriques d'ischémie antérieure avec onde T négative de V1 à V4.

Le malade est alors soumis au 2142 TH à raison de 3 comprimés *pro die*. L'effet est d'emblée spectaculaire : le malade ne consomme plus de trinitrine, il peut marcher sans limitation apparente.

Le malade est revu deux mois plus tard, l'amélioration se maintient et surtout on note la régularisation complète du tracé électrique qui ne présente plus aucun signe d'ischémie.

Le traitement est continué actuellement depuis 15 mois avec toujours de très bons résultats.

Observation n° 7. — Mar...

Homme de 53 ans.

Plâtrier-peintre italien.

Ce malade présente une affection neurologique connue depuis une trentaine d'années, qui associe un signe d'ARGYLL-ROBERTSON et une abolition diffuse des réflexes des membres inférieurs. Il fut considéré comme porteur d'un tabès mais tous les examens visant à mettre en évidence une spécificité se sont avérés négatifs. Ce syndrome neurologique n'a d'ailleurs aucunement évolué depuis une trentaine d'années. Ce sont les ophtalmologistes qui ont conclu à un syndrome d'ADIE.

L'histoire cardiologique de ce malade commence en février 1959, par un infarctus du myocarde avec grande ischémie antérieure. Après un séjour prolongé au lit et un traitement anticoagulant, persistent d'importantes séquelles électriques avec du point de vue clinique une insuffisance mitrale fonctionnelle.

De plus existe un syndrome angineux stable, survenant essentiellement à la marche rapide.

La trinitrine est très active et le malade en fait une grande consommation.

Le malade est actuellement au 2142 TH à raison de deux comprimés par jour, il s'en déclare extrêmement satisfait et trouve que sa capacité de marche est très augmentée.

Observation n° 8. — Sey...
Femme de 59 ans.
Paysanne.

Cette robuste paysanne accuse deux ordres de troubles cardiovasculaires :

- une maladie de RAYNAUD, connue depuis 10 ans ;
- un syndrome angineux d'effort typique, stable, depuis le mois de juin 1957.

Ce syndrome douloureux d'effort survient de manière très typique à la marche avec une limitation en terrain plat à 200 mètres environ. La consommation quotidienne de 3 dragées de trinitrine permet une vie à peu près normale, une seule dragée de trinitrine permettant à la malade de travailler normalement tout l'après-midi dans les champs.

Il existe par ailleurs une hypertension artérielle à 19/11, l'électrocardiogramme est normal, mais radiologiquement le cœur est limite.

La malade a été soumise au 2142 TH le 10 octobre à raison de trois comprimés par jour. Revue un mois plus tard, la malade s'estime améliorée par le traitement ; la dose de trois comprimés déclenchant des céphalées, elle ne prend que deux comprimés 1/2 qui, d'après elle, lui ont permis d'augmenter sa capacité de marche de 50 mètres. Bien que cette amélioration ne soit pas spectaculaire, elle s'estime satisfaite et redemande du médicament.

Observation n° 9. — Mart...

Femme de 73 ans.

Cette malade a présenté en 1944 une hémiplégie gauche, dont il lui reste comme séquelles des troubles moteurs dans le territoire atteint ainsi qu'une certaine bradypsychie.

C'est depuis l'été 1957 que cette malade présente un syndrome d'effort typique si ce n'est sa localisation atypique avec douleur interscapulaire et irradiation secondaire bibrachiale.

L'électrocardiogramme est normal, mais le syndrome d'effort est très net et la localisation douloureuse tire certainement son origine d'une arthrose cervicale authentique.

Cette malade, vue pour la première fois à la fin de l'année 1957, était obligée de s'arrêter trois fois pour gravir quatre étages ; elle usait de 3 à 4 dragées de trinitrine par jour et présentait de plus quelques crises douloureuses de longue durée, de survenue médionocturne.

Pendant trois ans l'état est demeuré stationnaire malgré toutes les thérapeutiques à visée coronarienne qui ont été successivement utilisées.

Le traitement par le 2142 TH fut institué en juin 1960, à raison de 3 comprimés par jour, cinq jours par semaine.

La malade n'a accusé aucun phénomène d'intolérance mais rien ne fut changé à son état qui persiste identique à lui-même. Donc échec complet.

Observation n° 10. — Bet...

Femme de 56 ans.

Veuve de médecin.

Nous trouvons dans les antécédents de cette malade une tuberculose pulmonaire ancienne ainsi qu'un mal de POTT.

Par ailleurs, c'est à l'âge de 52 ans qu'elle a présenté une thrombose coronarienne aiguë, alors que son mari était décédé trois ans plus tôt de la même affection.

Un séjour prolongé au lit et le traitement anticoagulant ont permis une guérison électrique et clinique.

C'est il y a un an qu'est réapparu un syndrome d'effort d'emblée grave, avec réapparition concomitante des signes électriques d'ischémie dans les dérivations précordiales.

Cette malade consommait en moyenne 60 dragées de trinitrine par mois.

En plus des crises d'effort, survenaient des crises de primo-décubitus à raison de 3 à 4 par semaine et ce malgré les diverses thérapeutiques coronariennes et le traitement anticoagulant qui n'avait pas été interrompu depuis l'accident initial.

En juillet 1960, cette malade fut soumise au traitement par le 2142 TH. La dose journalière de deux comprimés entraînait l'apparition de céphalées très pénibles, une heure après l'absorption du comprimé et persistant de longues heures. On dut interrompre le médicament.

Le 2142 TH fut alors arrêté durant 15 jours, puis repris à doses progressivement croissantes :

— 1/2 comprimé pendant 5 jours,

— 1 » » »

— 1 1/2 » » »

puis deux comprimés tous les jours, dose qui fut maintenue par la suite.

A cette dose de deux comprimés par jour, les céphalées se sont atténuées, puis ont disparu, et cette malade, qui en est à son deuxième mois de traitement continu, se déclare très améliorée sur le plan fonctionnel, elle n'a consommé que 5 dragées de trinitrine durant ces deux mois et surtout elle insiste sur une sensation d'amélioration générale très importante. Elle

est très satisfaite de cette thérapeutique et demande qu'elle soit poursuivie.

Depuis août 1961, la malade prend des comprimés à 5 mg à raison de 2 ou 3 par jour. Pas de céphalées. Action toujours aussi nette sur le syndrome angineux qui réapparaît lorsque la malade a négligé de prendre ses comprimés. Le traitement est fait actuellement depuis 18 mois environ.

Observation n° 11. — Laf...

Femme de 33 ans.

Cette malade, jeune, présente un syndrome angineux d'effort apparu à l'âge de 31 ans.

Le syndrome est schématique du point de vue clinique, l'épreuve d'effort est positive. Il est à noter que cette malade présente une cholestérolémie élevée à 3,80 g.

L'examen somatique est strictement normal, de même que l'électrocardiogramme.

L'anamnèse nous apprend que la mère de cette malade est décédée subitement à l'âge de 40 ans.

Le diagnostic de coronarite a été affirmé par les Professeurs R. FROMENT et LENEGRE.

Tous les traitements classiques ont été essayés, sans aucun résultat, le traitement anticoagulant a dû être abandonné car déclenchant des métrorragies.

Cette malade a été soumise au traitement par le 2142 TH en juin 1960.

Quelle que soit la dose administrée, même 1/2 comprimé, le 2142 TH déclenche, dans le quart d'heure qui suit la prise, des céphalées extrêmement violentes avec obnubilation, et qui ne cèdent à aucune médication. Deux essais furent suivis des mêmes effets ; le traitement a dû être interrompu.

Observation n° 12. — Mar...

Femme de 61 ans.

Expert-comptable.

Cette femme de 61 ans, expert-comptable, très active, présente un syndrome angineux chronique, stable, depuis 1955.

Il n'existe aucun contexte cardio-vasculaire, l'électrocardiogramme est normal.

Cette malade consomme en moyenne 5 dragées de trinitrine par jour, mais il est à remarquer que chaque crise cède avec 1/2 comprimé alors que la prise d'un comprimé entier entraîne des céphalées.

Le 6 mai 1960, la malade fut mise au 2142 TH.

Dès les premières prises sont apparues des céphalées extrêmement pénibles s'accompagnant d'obnubilation, résistant à l'aspirine et à l'optalidon. Ces céphalées revêtaient une allure pseudo-migraineuse du même type que les migraines ressenties par la malade depuis l'âge de 20 ans. Ces céphalées se sont reproduites avec des doses journalières de deux, puis d'un comprimé. Un nouvel essai, effectué un mois plus tard, s'est accompagné des mêmes phénomènes d'intolérance. Le traitement a dû être interrompu.

Observation n° 13. — Buf...

Homme de 53 ans.

Charcutier.

Cet homme gros mangeur, éthylique et obèse est en très bonne santé habituelle.

En 1958 est apparue une arythmie complète, d'emblée stable qui a résisté à plusieurs tentatives de réduction quinidinique. Depuis lors, est apparue une dilatation cardiaque progressive, et des signes d'insuffisance cardiaque existent depuis un an environ.

C'est en mai 1960 que le malade a présenté une thrombose coronarienne aiguë avec ischémie antérieure sur l'électrocardiogramme. Le lit et le traitement anticoagulant ont permis une régression des signes électriques, mais le malade garde depuis lors un syndrome angineux d'effort assez serré avec une limitation de la marche à 50 mètres, nécessitant une prise quotidienne de 7 à 8 dragées de trinitrine.

Le malade a été soumis en août 1960 au 2142 TH à raison de 3 comprimés par jour.

Le résultat est incontestable. Sa capacité de marche est maintenant de 500 mètres. Il ne consomme plus que deux trinitrine par jour.

Il déclare ne pas pouvoir se passer du médicament et revient en chercher régulièrement.

Il n'a pas présenté d'accident d'intolérance.

Observation n° 14. — Cha...

Femme de 72 ans.

Malade de 72 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, traitée depuis 4 ans pour une artérite des membres inférieurs, avec oblitération fémorale basse.

A l'origine cette malade présentait, outre un syndrome de claudication assez serré, quelques douleurs de décubitus. Mais progressivement les signes fonctionnels se sont amendés et, si les signes objectifs de l'oblitération persistent inchangés, la malade n'est pratiquement plus gênée de ce fait.

C'est il y a deux ans qu'est apparu un syndrome angineux d'effort typique, d'abord minime, survenant pour des efforts importants, mais s'aggravant depuis de manière très progressive.

Dans les semaines précédant la mise au 2142 TH, la malade présentait un syndrome d'effort assez serré, lui permettant à grand peine 30 mètres de marche normale en terrain plat et la montée d'un étage. L'activité physique était considérablement ralentie. Les quelques efforts que s'autorisait la malade lui imposaient la consommation de 4 dragées de trinitrine en moyenne par jour.

L'examen général de la malade était négatif, mis à part les signes d'oblitération fémorale. La tension artérielle était à 17/10. L'électrocardiogramme montrait une ischémie antéro-latérale avec onde T négative de V4 à V6, aspect permanent depuis 2 ans.

Il était par ailleurs très intéressant de noter que l'ingestion d'une dragée de trinitrine fortuitement au cours d'un tracé a permis de constater la disparition des signes électriques ischémiques, disparition bien entendu transitoire.

La malade a été soumise successivement à tous les dilatateurs coronariens et ce sans aucun effet notable. Seule l'injection d'aminophylline intra-veineuse entraînait-elle une amélioration durable (8 jours environ).

La malade a été soumise au traitement par le 2142 TH pendant six semaines à raison de deux comprimés par jour les 15 premiers jours et trois comprimés *pro die* par la suite.

L'effet sur le syndrome angineux a été manifeste, la malade chiffrant son amélioration à 50 %. Son activité a pu augmenter considérablement ;

elle peut sortir plus facilement, surtout après les repas et il lui arrive de rester une semaine sans avoir recours à la trinitrine.

Cette malade, qui était une grande nerveuse très émotive, a eu, durant son traitement, un très gros ennui familial, et malgré ceci elle n'a pas subi d'aggravation de sa scène angineuse.

Il est à remarquer également que cette malade a été très réticente pour accepter cette nouvelle thérapeutique, ne voulant pas faire figure de « cobaye » ; après six semaines de traitement elle s'estimait très satisfaite et venait redemander du médicament.

Aucun phénomène d'intolérance n'a été noté. L'électrocardiogramme ne s'est pas modifié du fait du traitement par le 2142 TH. Malheureusement on apprend par la suite que la malade est décédée subitement le 20 juillet, sans avoir repris de crise angineuse.

Observation n° 15. — Car...

Homme de 70 ans.

Cultivateur.

Ce solide cultivateur n'a jamais présenté aucun incident pathologique jusqu'au mois d'avril de cette année.

C'est en effet de manière absolument subite que ce malade a vu s'installer, il y a quelques semaines, un syndrome angineux d'effort, assez serré, réagissant mal à la thérapeutique et qui au bout de 13 jours d'évolution s'est brusquement aggravé, avec apparition d'un véritable état de mal angineux aigu, les crises étant absolument subintrantes, survenant tant au repos qu'au plus minime effort.

L'électrocardiogramme alors pratiqué montre l'existence d'un infarctus myocardique postérieur accompagné d'importants signes d'ischémie antérieure.

Malgré la mise au repos complet au lit, l'institution d'un traitement anticoagulant, l'injection d'aminophylline intra-veineuse, le malade continue à souffrir, présentant en moyenne de 5 à 6 crises importantes par jour que la trinitrine calme relativement bien. Cet état va persister inchangé pendant une quinzaine de jours au bout desquels l'électrocardiogramme montre une aggravation certaine des signes d'ischémie antérieure.

On soumet alors ce malade à un traitement par le 2142 TH à la dose de 3 comprimés *pro die*. Le malade recevra ce médicament durant 10 jours consécutifs sans qu'apparaisse aucun signe d'amélioration tant sur le plan de la fréquence que de l'intensité des crises. Quinze jours plus tard, ce malade va mourir dans un tableau d'œdème pulmonaire aigu.

A l'autopsie, ce malade présentait un infarctus de la région postérieure, ainsi qu'une thrombose de la coronaire droite et de la circonflexe. Il présentait d'autre part une sténose de plus de 50 % de l'inter-ventriculaire antérieure.

Observation n° 16. — Lac...

Homme de 62 ans.

Pâtissier.

Ce malade, sans antécédents pathologiques particuliers, est entré dans la maladie coronarienne en 1937 par l'apparition brutale d'une thrombose coronarienne avec infarctus antérieur étendu, ayant guéri normalement par le traitement classique, sans séquelle angineuse en particulier.

Un an plus tard, en 1938, le malade fait une récidive thrombotique, dans le territoire postérieur cette fois. Cette nouvelle thrombose s'accompagne d'un tableau gravissime, avec grand état de choc, œdème aigu du poumon, à un point tel qu'il est, durant huit jours, pré-agonique. Des perfusions répétées de nor-adrénaline et un traitement anticoagulant permettent cependant une amélioration progressive, qui, malgré l'état gravissime du début, s'effectue sans évolution cardioplégique et sans dilatation cardiaque.

C'est à la suite de ce second infarctus que le malade voit s'installer son syndrome angineux d'effort. Il pourra reprendre son travail au bout de deux ans.

Le syndrome coronarien est très stéréotypé, les crises surviennent de façon élective lors de la marche que le malade effectue chaque jour pour se rendre à son travail ; cet effort lui impose la prise de trois dragées de trinitrine en moyenne. Le malade est également dans l'obligation d'avoir recours à une ou deux dragées de trinitrine pour effectuer la montée d'un étage. En somme, syndrome angineux classique assez serré, et, comme il est courant, le malade ne ressent aucune douleur coronarienne durant le déroulement de son travail même pénible.

Au point de vue électrique existent des signes de nécrose dans les territoires antérieur et postérieur, avec ceci de particulier que persistent des troubles de la repolarisation qui font augurer d'une certaine évolution du processus coronarien.

Ce malade subit un traitement anticoagulant continu et, jusqu'à ces derniers jours, il a usé sans effet notable de tous les dilatateurs coronariens, commercialisés ou non.

Le malade est alors soumis au traitement par le 2142 TH à raison de 2 comprimés *pro die* et explique très clairement les symptômes qu'il ressent : une heure après avoir pris le premier comprimé, au petit déjeuner

violentes douleurs à la tête, qui vont s'accroissant, pour atteindre leur maximum d'intensité au bout de deux heures, avec, à ce moment, des douleurs au cœur ; cela dure ainsi deux heures, puis les douleurs s'atténuent assez rapidement pour disparaître vers midi. Il ne ressent rien l'après-midi, mais au repas du soir, où il prend le second comprimé, la même réaction recommence et il souffre jusqu'à ce qu'il s'endorme. Le malade a persisté pendant quatre jours, mais a dû interrompre pendant quatre jours. Il a recommencé lundi et les douleurs ont repris partiellement, mardi il n'a rien pris et mercredi il a fait l'essai avec $1/2$ comprimé. Les réactions sont les mêmes avec des douleurs un peu moins violentes et de durée moindre.

Le cœur cogne et devient douloureux. Au point de vue cardiaque, il a l'impression de ne pas avoir besoin de trinitrine le temps qu'il est, malgré les douleurs, sous l'effet du remède, c'est-à-dire de 7 heures à 12 heures, bien qu'il fasse vers 8 h. 30 le petit trajet pour aller prendre le trolley pour son travail.

Par contre, l'après-midi, s'il sort, même pour une courte promenade, il est obligé de recourir à la trinitrine.

Cette observation est particulièrement démonstrative :

— de l'activité du produit ;

— des effets céphalalgiques secondaires liés à son activité chez un certain nombre de malades.

Observation n° 17. — Dig...

Femme de 75 ans.

Pas d'antécédents pathologiques particuliers.

Cette malade présente un syndrome angineux d'effort pur, sans contexte vasculaire, sans haute tension artérielle ; elle n'a présenté aucun signe coronarien signant l'évolution de cette coronarite ; elle ne présente aucune modification de l'ECG.

Ce syndrome d'effort date de 3 ans. Il est extrêmement marqué et la gêne fonctionnelle de la malade est considérable, puisqu'elle subit trois crises douloureuses lors de l'effort nécessité par la montée lente de deux étages normaux. Elle présente, de plus, de fréquentes crises angineuses nocturnes.

Du point de vue thérapeutique, ce syndrome coronarien majeur est absolument rebelle à tous les dilatateurs coronariens classiques, mais par contre l'absorption d'un quart de comprimé de trinitrine suffit à stopper la crise.

Il y a quelques semaines cette malade a reçu de l'amplivix qui a eu une action incontestable, avec nette diminution du syndrome angineux, mais cette thérapeutique a dû être arrêtée au bout de 2 mois du fait de l'apparition d'une diarrhée profuse, rebelle, qui a cédé dès l'arrêt de la médication pour reprendre immédiatement lors de chaque nouvelle tentative.

Il y a deux mois, nous avons soumis cette malade au 2142 TH, à raison de deux comprimés *pro die*. D'emblée l'intolérance fut manifeste sous la forme de céphalées permanentes et rebelles ayant nécessité l'arrêt du traitement au bout de huit jours ; dix jours plus tard, une nouvelle tentative s'est soldée par le même résultat. Il ne nous a pas été possible dans ces conditions de nous faire une opinion sur l'effet coronarien de la médication chez cette malade. Donc échec par intolérance.

Observation n° 18. — Com...

Homme de 72 ans.

Métreur.

Il s'agit d'un malade polyvasculaire présentant :

— une haute tension artérielle à 22-23/13 ;

— une artérite des membres inférieurs avec claudication intermittente serrée ;

— une hémiplégie droite avec aphasie régressive datant de 2 ans.

De plus, ce malade présente, depuis un an, un syndrome angineux d'effort chronique et stable, avec limitation de la marche à une centaine de mètres. Sa consommation moyenne de trinitrine est de 5 à 6 dragées par jour.

Ce malade accuse chaque soir, lors du primo-décubitus, une crise angineuse de longue durée nécessitant la prise de 2 à 3 dragées de trinitrine.

Un fait particulier, il n'a jamais été constaté de signes électriques de la série coronarienne, même durant les crises longues ; la rigueur de la scène clinique permet néanmoins d'affirmer la nature coronarienne du syndrome angineux.

Ce malade a déjà été traité par les vasodilatateurs coronariens avec des fortunes diverses :

— la 3-méthyl-chromone fut active pendant 6 mois puis perdit toute activité ;

— l'essai des autres coronaro-dilatateurs fut sans effet ;

— par contre le malade est soulagé par l'aminophylline I.M.

Nous avons soumis ce malade au 2142 TH il y a un mois, à raison de deux comprimés *pro die*.

La tolérance a été bonne.

Nous n'avons noté aucun effet sur les crises d'effort.

Par contre, depuis l'institution de ce traitement, le malade a vu disparaître complètement ses crises de primo-décubitus. Il est très satisfait de cette thérapeutique et redemande spontanément du produit.

Nous avons décidé de le soumettre à la dose de 3 comprimés par jour durant son deuxième mois de traitement.

Le 18 novembre 1960, le malade a été revu. Il s'estime toujours satisfait. Il insiste beaucoup sur le fait que sa capacité d'effort n'a pas été

très améliorée mais cependant les crises sont plus brèves et surtout, depuis le traitement au 2142 TH, ses crises cèdent spontanément alors qu'auparavant le recours à la trinitrine était absolument nécessaire. Le malade insiste également sur le fait que les crises de décubitus, autrefois très fréquentes, ont complètement disparu, alors qu'au cours d'un bref arrêt du traitement elles étaient réapparues.

Depuis janvier 1962, le malade prend des comprimés dosés à 5 mg, à raison de 2 ou 3 par 24 heures. L'action est exactement la même et le sujet est très satisfait du médicament qu'il prend maintenant depuis bientôt 18 mois.

Observation n° 19. — Cor...

Homme de 55 ans.

Tueur aux abattoirs.

Cet homme obèse, pléthorique et hypertendu de longue date, est entré dans la maladie coronarienne en 1956 par une thrombose aigüe, objectivée à l'électrocardiogramme par une grande ischémie antérieure.

Il fut mis au traitement anticoagulant qui fut interrompu au bout de 18 mois du fait de l'apparition d'épistaxis à répétition.

Depuis la fin de ce traitement actif, le malade n'a pas présenté de nouvel accident évolutif d'ordre coronarien.

L'électrocardiogramme est stable depuis 1956 avec une onde T négative en V1, V5 et V6.

L'état fonctionnel est stationnaire depuis près de trois ans, caractérisé essentiellement par un syndrome angineux d'effort assez serré, avec limitation de la marche normale à 50 mètres. Depuis son accident initial, le malade a pris le métier de veilleur de nuit, mais malgré cette activité réduite, sa consommation de trinitrine est de 7 à 8 dragées par jour.

Conjointement, nous avons vu évoluer chez ce malade une insuffisance ventriculaire gauche qui s'est manifestée à deux reprises par un accident oedémateux pulmonaire nocturne.

Ce malade a subi depuis plusieurs mois un triple traitement : hypotenseur, tonicardiaque et dilatateur coronarien et il convient de signaler à ce propos l'inactivité totale de tous les médicaments à visée coronarienne utilisés jusqu'alors.

Le malade a été soumis au 2142 TH il y a deux mois, à raison de deux comprimés *pro die*.

La tolérance a toujours été excellente.

L'activité a été manifeste d'emblée avec passage de la capacité de marche indolore de 50 mètres à 150 mètres. Parallèlement, la consommation quotidienne de trinitrine est passée de 6 à 7 à 3 ou 4. Le malade se déclare très satisfait de cette thérapeutique et redemande spontanément du produit. L'amélioration fonctionnelle ainsi obtenue se maintient égale à elle-même depuis deux mois. Il est à remarquer que nous n'avons pas noté de modification du tracé électrique.

19 novembre 1960. — Le malade a été revu après six mois de traitement. Il est toujours très satisfait, il vient chercher du produit régulièrement. Il peut faire son travail sans grande gêne. Sa consommation de trinitrine ne dépasse pas deux dragées par semaine.

Observation n° 20. — Per...

Homme de 50 ans.

Pas d'antécédents pathologiques particuliers.

Ce malade présente depuis 1957 un syndrome angineux d'effort très net, survenant à la marche rapide, sans déclenchement par son travail normal mais par tout effort anormal. Il est très bien calmé par la trinitrine.

La tension artérielle est normale, l'examen général entièrement négatif. Il n'a pas été retenu d'altération électrique.

Cet état s'est maintenu jusqu'à présent sans modification nette ; le syndrome angineux est absolument constant et important, la consommation mensuelle de trinitrine étant de 90 dragées en moyenne.

Il y a un mois, nous avons soumis ce malade au traitement par le 2142 TH, à raison de 2 comprimés *pro die*.

Durant les premiers jours du traitement, le malade a accusé quelques céphalées qui ont bientôt disparu sans qu'il se soit avéré nécessaire de réduire les doses de 2142 TH.

L'effet sur le syndrome angineux est absolument manifeste, le syndrome d'effort a considérablement régressé tant en fréquence qu'en intensité et le meilleur test en est la diminution très importante de la consommation de trinitrine, qui est passée de 90 à 20 dragées par mois.

Le malade s'estime très satisfait et redemande spontanément du produit.

Observation n° 21. — Eki...

Homme de 50 ans.

Menuisier.

Cet homme, bronchitique chronique depuis 20 ans environ, présente divers antécédents chirurgicaux : appendicectomie, volvulus du grêle, hernie étranglée, fracture du calcanéum.

Le malade est entré dans la maladie coronarienne il y a 5 ans, par une crise longue, nocturne, dans un cortège de signes généraux importants mais sans signes de nécrose à l'électrocardiogramme, ce qui a fait porter le diagnostic de thrombose coronarienne aigüe non infarctogène.

Depuis lors, ce malade présente, sans accident évolutif depuis 5 ans, un syndrome angineux d'effort modéré, mais net, qui lui laisse la possibilité d'assurer son métier de menuisier.

Il convient de signaler, en juillet 1959, une violente crise de repos avec perte de connaissance, sans lendemain.

Actuellement l'examen somatique est négatif, la tension artérielle est à 15/10, le pouls à 90.

L'électrocardiogramme, normal au repos, présente de façon très nette, à l'épreuve d'effort, des modifications ischémiques de la phase de repolarisation en D1, ainsi qu'en précordiale gauche.

Nous avons soumis ce malade au traitement par le 2142 TH à raison de deux comprimés *pro die*. Le syndrome d'effort a été nettement amélioré, mais sont très vite apparues des céphalées rebelles, survenant une heure après la prise du médicament et obligeant le malade à arrêter le traitement. Il est intéressant de noter que le syndrome d'effort a disparu lors du traitement par le 2142 TH. Il n'est pas réapparu depuis.

Observation n° 22. — Nul...

Femme de 50 ans.

Cette malade présente un syndrome angineux d'effort typique apparu depuis 3 ans.

Les crises angineuses surviennent à la marche, surtout au moment du départ, survenant plus volontiers après les repas, par temps froid. Par ailleurs, cette malade présente un syndrome neurotonique certain, mais néanmoins le syndrome coronarien est authentique.

La tension artérielle est à 13/7, l'examen est par ailleurs négatif.

Ce syndrome angineux a été amélioré par l'éthaphylline I.M., la pentanitrine, le scillitrine, la natirose.

Ce traitement avait permis d'obtenir une certaine stabilisation, mais, au mois de mai, le syndrome angineux est réapparu intense, interdisant tout effort. A l'examen, cœur normal ; à l'électrocardiogramme, ischémie antérieure étendue.

La malade a alors été mise au traitement par le 2142 TH (2 comprimés à 10 mg). D'emblée une intolérance manifeste est apparue, avec migraine fronto-orbitaire très importante. Celle-ci dure plusieurs heures après chaque prise. Plusieurs tentatives ont été suivies des mêmes phénomènes. Le traitement par le 2142 TH a dû être interrompu.

Dans un deuxième temps, la malade a été mise aux comprimés à 5 mg à la dose de 3 par jour. Intolérance complète avec céphalées immédiates très pénibles, obligeant une nouvelle fois à la suspension du traitement.

Observation n° 23. — Pao...

Homme de 72 ans.

Cet homme, en très bonne santé habituelle, présente depuis deux ans un syndrome angineux d'effort typique, qui se maintient depuis son apparition sans aucun signe d'évolutivité.

Sa capacité de marche sur terrain plat est d'environ 200 m. et il consomme en moyenne 3 à 4 dragées de trinitrine par jour.

Ce malade a été mis antérieurement à la pentanitrine, sans résultat appréciable.

Nous avons soumis ce patient au traitement par le 2142 TH à raison de 3 comprimés par jour.

Celui-ci s'estime très nettement amélioré, sa capacité d'effort est passée de 200 mètres à 4 kilomètres. Pour ce faire, le malade ressent une petite crise de démarrage qui cède rapidement et la suite de son trajet s'effectue ensuite de manière absolument normale.

Il est à signaler d'autre part que l'administration du médicament s'accompagne, deux heures plus tard, d'une céphalée modérée, qui dure environ un quart d'heure, puis disparaît. Le malade s'en accommode très bien et, malgré cet inconvénient, désire vivement continuer ce traitement.

Il est à remarquer également que le malade constate un mieux-être général depuis l'institution du traitement par le 2142 TH, son sommeil s'est amélioré, il ressent moins de palpitations.

19 novembre 1960. — Le malade a été revu avec trois mois de recul. Il est toujours très satisfait et revient chercher du médicament.

Il s'estime toujours transformé et insiste à nouveau sur la sensation très nette d'amélioration générale et de bien-être.

Observation n° 24. — Ler...

Homme de 63 ans.

Gymnaste.

Ce malade présente depuis le mois de mai 1958 un syndrome angineux d'effort typique, mais de topographie droite, la douleur constrictive, à point de départ sous-mammaire droit, irradie secondairement à la mâchoire et au bras droit.

Il présente de plus une arthrose cervicale modérée.

La tension artérielle est à 20/11, l'examen est par ailleurs négatif.

Un traitement par diachromone et natirose a amélioré ce malade, mais en mai 1960 le syndrome est réapparu manifeste, avec deux modes de déclenchement très précis :

— lors du trajet qu'effectue le malade pour aller à son travail à la Croix-Rousse ;

— lorsqu'il se presse pour prendre son trolleybus.

L'électrocardiogramme montre une discrète ischémie postérieure.

Il y a un mois nous avons mis ce malade au traitement par le 2142 TH à raison de 3 comprimés *pro die*.

Le malade se déclare nettement amélioré. Sa capacité d'effort est plus grande, la douleur thoraco-brachiale est d'apparition retardée, elle survient plus tard pour un effort plus important.

Du point de vue tolérance, le malade a accusé quelques migraines en début de traitement, celles-ci ont persisté pendant huit jours puis ont disparu.

Le traitement par le 2142 TH est maintenu à raison de trois comprimés par jour.

19 novembre 1960. — Le malade a été revu avec 4 mois de recul. Il est très satisfait et vient redemander spontanément du produit.

Il est à remarquer que, privé de 2142 TH pendant un mois au cours des vacances, le malade a vu, au cours de ce délai, réapparaître tous ses troubles antérieurs qui ont cessé dès la reprise du médicament.

Observation n° 25. — Goy...

Homme de 73 ans.

Apprêteur.

Ce malade présente :

— une coronarite ;

— une artérite du membre inférieur droit ;

— une sténose carotidienne gauche probable.

L'histoire pathologique de ce malade a débuté en 1949 par l'apparition brutale de douleurs thoraciques d'effort, avec constitution rapide d'un syndrome angineux d'effort, stable ; ceci continue sur le même type jusqu'en 1959, le malade n'ayant présenté durant ce laps de temps que trois crises longues. L'électrocardiogramme ne s'est pas modifié durant cette période.

C'est depuis février 1959 que les choses ont rapidement changé, avec constitution en quelques semaines d'une atteinte polyartérielle, avec claudication intermittente du mollet droit (la capacité de marche passant brusquement de 600 mètres à 50 mètres) et d'un syndrome carotidien gauche.

Depuis cette date, le malade présente une nette aggravation de son syndrome angineux, avec une crise journalière longue survenant au repos.

Au mois d'août 1960, nouvelle aggravation avec apparition de 2 à 3 crises de repos chaque jour, bien calmées par la trinitrine, sans modification bien notable de l'électrocardiogramme.

Ce malade a été mis, le 4 septembre, au 2142 TH, 4 comprimés les premiers jours, puis 3 comprimés. Le traitement a été bien supporté, le patient n'a pas accusé de céphalées gênantes ; il se trouve assez nettement amélioré, surtout depuis 4 à 5 jours, et ne présente plus aucune crise. Sa consommation de trinitrine journalière, qui était de 6 à 8 ou 10, est devenue à peu près nulle actuellement.

Le malade est satisfait du traitement et demande qu'il soit poursuivi.

Observation n° 26. — Met...

Homme de 69 ans.

Ce malade présente :

— une insuffisance respiratoire discrète, liée à une sclérose pulmonaire avec emphysème ;

— une artérite des membres inférieurs avec claudication du mollet dont il est difficile d'apprécier l'importance du fait de l'inactivité. On constate objectivement une abolition des poulx poplité, tibial postérieur et pédieux du membre inférieur gauche ;

— un syndrome angineux ancien, avec épisodes de véritable état de mal qui furent déjà notés en mars 1939, sans qu'il soit possible de mettre en évidence une intrication formelle si ce n'est le terrain neurotonique.

L'examen nous montre un cœur augmenté de volume avec pointe globuleuse et, à l'auscultation, un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle d'intensité 2/6. L'électrocardiogramme montre la persistance du rythme sinusal et l'existence d'un bloc complet de la branche gauche.

L'intensité du syndrome angineux est attestée par la consommation moyenne de trinitrine par le malade, qui était de 10 dragées au moins par jour avant son entrée à l'hôpital ; durant l'hospitalisation cette consommation journalière était descendue à 5 à 6 dragées.

L'administration, chaque jour, de quatre comprimés de 2142 TH n'a pas amené d'effet spectaculaire, ni sur la fréquence, ni sur l'intensité des crises, pendant les huit premiers jours, puis le malade a vu ses crises s'espacer à telle enseigne qu'au 15^e jour il put, pour la première fois depuis de longs mois, se passer totalement de trinitrine.

Il est à signaler que le malade n'a pas présenté de signes d'intolérance manifeste et qu'il se déclare satisfait de cette thérapeutique.

Observation n° 27. — Sant...

Homme de 53 ans.

Surveillant.

On relève dans les antécédents de ce malade une spécificité ancienne, avec chancre constaté lors du service militaire, bien traitée. On note par ailleurs des accidents vasculaires chez les parents et les collatéraux.

C'est au mois de mai 1960 qu'est apparu de manière brutale un syndrome angineux d'effort très serré, qui se maintient depuis lors, interdisant toute activité à ce malade.

Les crises angineuses se produisent pour un effort minime, de même que lors des périodes digestives et de l'exposition au froid.

La tension artérielle est à 16/9. L'électrocardiogramme ne montre que des signes discrets d'ischémie dans le territoire postérieur.

L'administration de 2142 TH, à raison de 4 comprimés *pro die*, a déclenché des crises de céphalées très brutales qui ont fait cesser le traitement avant que l'on ait pu juger de l'action sur le syndrome angineux.

Observation n° 28. — Edl...

Homme de 81 ans.

Retraité de la S.N.C.F.

Ce malade présente un angor chronique invétéré depuis 30 mois.

C'est en 1939 qu'il ressentit sa première crise, strictement d'effort. La scène angineuse ne s'est jamais amendée depuis, à telle enseigne que, depuis 10 ans, existe un véritable état de mal angineux chronique. Le malade accuse chaque jour de 3 à 4 crises, déclenchées par les efforts les plus minimes, ces crises sont longues, allant de quelques minutes à une heure.

La consommation quotidienne de trinitrine est de 12 à 15 dragées et le malade dit constater une diminution nette de l'efficacité du produit.

Du point de vue clinique, la douleur est classique, mais on note une irradiation frontale. Il convient de noter que ce malade présente par ailleurs un rétrécissement aortique athéromateux et une arthrose cervicale.

L'électrocardiogramme montre un bloc complet de la branche gauche et des signes de nécrose myocardique en précordiales droites.

Ce malade a été soumis à tous les médicaments à visée coronarodilatatrice avec des résultats en général minimes. Il a même reçu une dose d'iode 131 sans résultat marquant.

L'administration du 2142 TH à raison de 4 comprimés par jour semble avoir apporté quelque soulagement passager au malade, mais le contexte est tel qu'il nous paraît très difficile de formuler un jugement objectif.

Le malade dit avoir ressenti un soulagement portant et sur le nombre des crises et sur leur intensité. Aucun phénomène d'intolérance n'a été noté.

Observation n° 29. — Gan...

Femme de 59 ans.

Sans profession.

Cette femme très active, sans antécédents particuliers, présente depuis l'âge de 36 ans un syndrome angineux d'effort tout à fait schématique. Le début du trouble a été progressif et, au moment où la thérapeutique a été commencée, la marge d'activité cardiaque était relativement faible. La malade situe son seuil angineux à 150 mètres environ d'une marche modérément rapide. Elle est particulièrement sensible à la période digestive, au vent, au froid.

Il existe un certain degré d'intrication avec une arthrose vertébrale, mais malgré tout, le syndrome angineux reste suffisamment pur pour que le diagnostic d'insuffisance coronarienne chronique puisse être retenu de manière formelle.

La trinitrine a d'ailleurs une action remarquable sur le syndrome angineux.

En juin 1961, début du traitement par le 2142 TH, à la dose de 15 mg par jour, sous forme de 3 comprimés à 5 mg. La malade préfère prendre les comprimés par voie digestive, avant les repas.

Au tout début du traitement, on note l'apparition de quelques céphalées, avec impression de tête lourde, de bourdonnements d'oreilles et d'un peu d'obnubilation. Mais ces troubles mineurs s'atténuent petit à petit et, au bout d'une quinzaine de jours, le médicament ne déclenche plus aucune réaction pénible.

L'amélioration fonctionnelle sur le syndrome angineux est très nette. La marge d'activité cardiaque a été plus que doublée et la malade peut faire 500 mètres sans avoir besoin de recourir à la trinitrine.

La consommation de trinitrine a d'ailleurs considérablement diminué, de plus de moitié.

L'électrocardiogramme a été toujours normal, aux multiples examens auxquels a été soumise la malade.

Elle continue d'ailleurs son traitement et vient très régulièrement se réapprovisionner en médicament, dont elle est très satisfaite.

Observation n° 30. — Chav...

Homme de 63 ans.

Industriel.

Sujet présentant :

1° Une artérite des membres inférieurs, avec oblitération incomplète du carrefour aortique vérifiée par aortographie. Ce syndrome artériel est actuellement bien supporté sur le plan fonctionnel et gêne relativement peu le malade.

2° En 1937, infarctus du myocarde absolument typique, à topographie postéro-diaphragmatique.

Le malade a alors été laissé au repos pendant deux mois, le traitement anticoagulant a été chez lui impossible du fait de l'existence d'un ulcère duodénal ancien.

Depuis cet infarctus initial, persistance d'un syndrome angineux d'effort à peu près stable, mais très gênant. La marge d'activité cardiaque est limitée : 50 mètres de marche normale, un étage.

Le malade doit attendre deux heures après le repas pour sortir de chez lui.

Ce malade est suivi régulièrement depuis cinq ans, et le syndrome angineux est considéré comme parfaitement stable.

La trinitrine a une action tout à fait nette.

Objectivement, en dehors des manifestations artérielles, hypertension artérielle modérée (16/9) et séquelles électrocardiographiques de l'infarctus postérieur. Pas de dilatation cardiaque et pas d'albumine.

Le traitement au 2142 TH a été commencé en juillet 1961, à raison de 3 comprimés à 5 mg par jour. La tolérance a été vraiment parfaite.

L'action fonctionnelle du médicament a été remarquable.

Ce malade prend ses comprimés, par voie sub-linguale, un quart d'heure avant de sortir de chez lui ; ainsi, il peut avoir une activité pratiquement normale.

Depuis qu'il prend le 2142 TH, il n'a pratiquement plus recours à la trinitrine.

Le malade est vraiment enchanté de son traitement, qu'il continue régulièrement en se réapprovisionnant directement au Laboratoire.

Observation n° 31. — Bern...

Homme de 68 ans.

Professeur de Faculté.

Ce sujet présente de lourds antécédents familiaux et collatéraux de maladie vasculaire.

Personnellement, depuis l'âge de 50 ans, il présente une hypertension artérielle autour de 20 et on lui a signalé à plusieurs reprises l'existence d'une grosse aorte déroulée.

L'état fonctionnel reste cependant bon jusqu'en 1958, où apparaît un syndrome angineux d'effort tout à fait schématique et gênant.

Ce malade a dû considérablement réduire son activité physique : il ne peut monter à pied ses deux étages. L'effort le plus pénible pour lui consiste à monter la rampe qui conduit à son garage, qui est en étage. Il ne sort jamais le soir après dîner, période où il est particulièrement sensible à la douleur angineuse. Il ne peut, de ce fait, accepter aucune invitation.

L'action de la trinitrine a toujours été remarquable, mais il faut noter que ce sujet est de nature inquiète et qu'il préfère réduire considérablement son activité plutôt que d'être obligé de recourir à la trinitrine.

Sur le plan objectif, hypertension à 19/11. Très grosse aorte athéromateuse et calcifiée. Pas d'artérite des membres inférieurs.

Electrocardiogramme montrant simplement une hypertrophie ventriculaire gauche, sans signes ischémiques.

Le malade a été mis au 2142 TH depuis mars 1961, d'abord avec des comprimés à 40 mg, puis à 5 mg.

Il est lui-même très partisan de la voie sub-linguale qui, à ses dires, est beaucoup plus active que la voie digestive. Il prend ses comprimés un moment avant de sortir de chez lui et a pu, de ce fait, retrouver une activité sub-normale, ce qu'il n'avait pu faire depuis quatre ans. Il monte ses deux étages sans peine, peut sortir après dîner et son inquiétude a considérablement diminué.

Ce malade est vraiment très satisfait du médicament et simplement angoissé à la pensée qu'il peut un jour en manquer.

Aucune céphalée.

Observation n° 32. — Bar...

Homme de 64 ans.

Dessinateur.

Ce sujet de 64 ans présente une goutte chronique, évoluant depuis des années, pour laquelle il est soigné par le Professeur RAVAUULT.

Il y a trois ans, en même temps que disparaissaient ses crises de goutte, apparaît un syndrome de thrombose coronarienne aiguë avec infarctus postérieur.

Le malade a été laissé au lit pendant un mois et mis au traitement anticoagulant, qu'il n'a pas cessé depuis.

Pendant deux ans, état fonctionnel très bon et pas de nouvelles crises de goutte.

En février 1961, brusquement et sans raison apparente, survenue brutale d'un syndrome angineux qui est d'emblée très serré et qui a persisté depuis.

Le syndrome angineux a été initialement d'une extrême intensité, imposant la prise de 10 à 12 dragées de trinitrine par jour.

Le malade a alors été hospitalisé pendant quinze jours dans le service. Son électrocardiogramme montrait, en plus des séquelles d'infarctus postérieur, une grande ischémie sous-endocardique antérieure, avec profond sous-décalage de ST.

Le malade a été gardé au repos complet pendant six semaines. Lors de la reprise de l'activité, persistance du syndrome angineux d'effort, sur un mode un peu atténué mais toujours très pénible.

La douleur angineuse interdit la sortie après les repas, il ne peut grimper la côte qui conduit à sa maison. Il est obligé de prendre en moyenne 5 à 6 dragées de trinitrine par jour.

Son électrocardiogramme a été suivi régulièrement jusqu'en juin 1961, avec une persistance absolument inchangée de l'ischémie sous-endocardique antérieure.

En juin 1961, début du traitement au 2142 TH, à raison de 3 comprimés à 5 mg par jour, que le malade prend soit par voie digestive, soit par voie sub-linguale, avec à ses dires une identité d'action.

Aucune céphalée et action extrêmement nette sur le syndrome angineux. Le malade se déclare amélioré d'environ 50 %. Les efforts qui lui étaient interdits sont maintenant possibles, en particulier il peut faire la

montée sus-signalée sans prendre de trinitrine. Il a pu reprendre son travail et est tout à fait satisfait de l'action du médicament.

Le point le plus remarquable de cette observation est l'existence, depuis la mise en œuvre du traitement, d'une amélioration incontestable de l'électrocardiogramme. Les signes d'ischémie sous-endocardique, qui étaient restés stables pendant six mois, ont manifestement regressé, avec atténuation du sous-décalage de ST qui a débuté un mois après le début du traitement et qui s'est progressivement améliorée.

Observation n° 33. — Dal.,

Homme de 61 ans.

Retraité de la S.N.C.F.

Ce malade présente, depuis des années, une albuminurie chronique au long cours, avec hypertension artérielle modérée, sans signe d'insuffisance rénale.

Depuis deux ans, apparition d'un syndrome angineux d'effort qui a eu une période initiale assez troublée, puis s'est stabilisé.

La gêne fonctionnelle reste notable, avec une marge d'activité que le malade situe à 200 mètres et deux étages. La trinitrine a une action remarquable.

Objectivement, tension à 18/10. Albuminurie autour de 45 cg, azotémie normale. Electrocardiogramme constamment normal.

Le malade a été mis au 2142 TH depuis juillet 1961, à la dose de 3 comprimés à 5 mg par jour. Il prend le médicament par voie sublinguale.

Aucune intolérance et bonne action sur le syndrome angineux, qui est amélioré d'environ 50 % aux dires du malade.

C'est ainsi que, depuis le début du traitement, il ressent beaucoup moins ses douleurs dans la poitrine et le bras à l'effort. Il a pu effectuer, à travers la campagne, un parcours d'environ 5 kilomètres et n'a ressenti aucune fatigue anormale. Il n'a pas eu de maux de tête, sauf le jour de Noël, après un repas copieux ; il tient absolument à continuer le médicament.

Observation n° 34. — Serv...

Homme de 49 ans.

Magasinier.

Sujet sans antécédents particuliers. Gros fumeur qui a présenté, il y a 18 mois, soit à l'âge de 47 ans, une thrombose coronarienne aiguë, avec infarctus antéro-basal.

Les signes électriques se manifestent essentiellement en VL et en précordiale dans le troisième espace.

Le malade est resté au lit pendant deux mois. Dès son lever, apparition d'un syndrome angineux d'effort, intriqué avec une périarthrite scapulo-humérale gauche.

Le syndrome angineux d'effort est plus particulièrement manifeste depuis environ un an, où le malade a repris une petite activité physique. La marche est toujours difficile, limitée à 100 ou 200 mètres ; il ne peut gravir aucune côte sans être obligé de recourir à la trinitrine. Il se voit dans l'impossibilité actuelle de reprendre son travail.

Objectivement, examen cardio-vasculaire strictement négatif. L'électrocardiogramme montre toujours une onde Q. en VL et en précordiale haute. Mais les signes ischémiques ont disparu. Il y a une certaine discordance entre l'amélioration électrocardiographique et la persistance du syndrome angineux fréquent.

Le malade a été mis au 2142 TH à raison de 3 comprimés à 5 mg par jour, à partir de mai 1961.

Les premiers comprimés ont déclenché des céphalées pénibles qui ont pratiquement imposé au malade d'arrêter le médicament pendant quelques jours. C'est lui-même qui a cependant remarqué que ces céphalées n'apparaissent que si le médicament était pris immédiatement après les repas ; si le médicament est pris plus de deux heures après le repas, les céphalées n'existent pratiquement plus. Il a donc fixé lui-même l'horaire de la prise des comprimés et, à condition de respecter cet horaire, n'a plus eu de céphalées.

L'amélioration du syndrome angineux a été spectaculaire. Depuis le début du traitement, disparition complète des douleurs, le malade ne prenant pratiquement plus de trinitrine.

Le médicament a dû être arrêté cet été, au mois d'août, pour des raisons de manque d'approvisionnement. Réapparition du syndrome angineux d'effort comme auparavant. Dès la reprise du médicament, l'amélioration est identique. Le malade continue le traitement régulièrement depuis.

Observation n° 35. — Cham...

Femme de 64 ans.

Cette malade a été opérée, il y a une dizaine d'années, de lithiase vésiculaire. Elle présente depuis deux ans un syndrome angineux d'effort qui, au début, a été relativement fruste et peu gênant.

En juillet 1960, pendant une cure à Vichy, brusque aggravation du syndrome angineux, avec plusieurs crises longues, fébriles.

Un électrocardiogramme a alors été pratiqué sur place et a montré l'existence d'une ischémie postérieure alors que le tracé avait été antérieurement négatif.

Depuis cet accident aigu, la condition coronarienne s'est manifestement aggravée. La malade est obligée de réduire son activité. Elle habite la Croix-Rousse et doit prendre des précautions pour monter la côte conduisant chez elle. Elle ne peut sortir après les repas, les jours de grand vent ou de froid.

Cet état est devenu vraiment chronique depuis plus d'un an. L'action de la trinitrine a toujours été très nette mais déclenche quelques céphalées.

La malade a été mise au 2142 TH à partir de septembre 1961, à raison de 3 comprimés à 5 mg par voie sub-linguale.

L'amélioration fonctionnelle a été certaine, la marge d'activité cardiaque est améliorée d'environ 50 %, à ses dires. Elle peut grimper sans peine la côte qui, autrefois, était une gêne pour elle. Elle a mené une vie pratiquement normale cet hiver. Il n'y a jamais eu la moindre céphalée.

Le traitement est actuellement continué.

Observation n° 36. — Bon...

Homme de 66 ans.

Tourneur.

Il s'agit d'un sujet qui a toujours été en très bonne santé et qui a vu apparaître, il y a dix mois, un syndrome angineux d'effort tout à fait typique, pas très intense mais parfaitement stable depuis son début.

La marge d'activité est de l'ordre de 300 mètres, mais le malade ne peut en aucun cas hâter le pas.

Il a été hospitalisé dans le service en novembre 1961. L'examen cardio-vasculaire est strictement normal, tension 16/9, électrocardiogramme normal.

Début du traitement au 2142 TH en janvier 1962. Le médicament déclenche au début quelques céphalées qui disparaissent complètement lorsqu'on conseille de prendre le médicament en dehors de la période digestive.

Le médicament est absorbé habituellement par la voie sub-linguale.

Son action sur le syndrome angineux est nette, la capacité d'action est augmentée ; le malade reste cependant relativement gêné et doit continuer à prendre deux ou trois dragées de trinitrine par jour.

Observation n° 37. — Esc...

Homme de 51 ans.

Sujet diabétique depuis l'âge de 20 ans, ayant présenté en 1959, alors qu'il habitait Belfort, un dramatique infarctus myocardique avec état critique de grand choc qui a donné initialement les plus grandes inquiétudes.

Il s'agissait d'un grand infarctus antérieur avec trou électrique de V1 à V3.

Le malade est resté quatre mois au lit et a été mis au traitement anticoagulant qu'il n'a plus cessé depuis.

Il faut noter que cet infarctus du myocarde est survenu à la suite d'un gros effort physique et qu'il est considéré comme un accident du travail. Le malade a été mis depuis à l'invalidité.

Depuis son infarctus, le malade a une vie très calme, avec activité physique des plus réduites. Il garde un syndrome angineux d'effort manifeste qui s'extériorise essentiellement dans deux circonstances :

— soit pour monter ses deux étages ;

— soit pour gravir la côte qui le mène au départ de l'autobus.

La trinitrine est très active, mais déclenche quelques céphalées.

Objectivement diabète actuellement bien équilibré, grâce au régime et au glucidoral.

Tension artérielle normale. A l'électrocardiogramme, trou électrique de V1 à V3, avec persistance d'une onde de lésion qui fait présumer que le malade est en train de constituer une plaque fibreuse post-infarctus.

Le traitement au 2142 TH a été commencé en janvier 1962, à raison de trois comprimés à 5 mg par jour.

Les premières prises du médicament ont été accompagnées de céphalées peu pénibles, celles-ci ont complètement disparu depuis que le malade évite de prendre ses comprimés, qu'il utilise par voie sub-linguale, en période digestive.

L'action sur le syndrome fonctionnel est très manifeste. Il ne prend plus aucune crise angineuse depuis qu'il est soumis au 2142 TH. Il peut faire sans difficulté les efforts qui, auparavant, nécessitaient de manière impérieuse la prise de trinitrine.

Le traitement est continué.

Observation n° 38. — Jur.

Femme de 63 ans.

Ancienne infirmière.

Cette malade, sans antécédents particuliers, a présenté en 1959 un infarctus myocardique antérieur avec nécrose de V3 à V6.

Elle a été mise au traitement anticoagulant qu'elle continue depuis.

Immédiatement après son infarctus, la malade a eu une année sans grands troubles fonctionnels. A ce moment, apparition d'un syndrome d'effort assez serré, pour lequel elle a été hospitalisée à nouveau dans le service. Ce syndrome angineux très pénible ne trouvait pas son origine dans une aggravation des signes électrocardiographiques qui restaient non modifiés.

Par contre, la présence d'un contexte digestif et de crises même au repos, pendant la période post-prandiale, permit de découvrir une lithiase vésiculaire. On pensa alors à un angor intriqué vésiculo-coronarien.

La malade fut opérée en 1960 de sa lithiase vésiculaire. L'amélioration fonctionnelle attendue ne s'est pas manifestée et la malade est restée une angineuse à crises assez fréquentes, nécessitant une vie ralentie, lui interdisant de sortir certains jours car elle habite au quatrième étage.

La consommation de trinitrine était de l'ordre de 3 à 4 dragées par jour.

La malade a été mise à 3 comprimés à 5 mg de 2142 TH à partir de juillet 1961. Les premiers comprimés ont déclenché des céphalées très pénibles et la malade a dû interrompre le traitement.

Sur notre conseil, elle a pris le médicament en dehors de la période digestive et les céphalées, qui persistent cependant, sont beaucoup moins vives et compatibles avec la poursuite du traitement.

La malade a été d'autant plus consentante à continuer son traitement, malgré cette petite gêne, que l'amélioration du syndrome angineux est absolument incontestable. Elle se juge essentiellement dans la possibilité, pour la malade, de monter ses quatre étages, ce qui nécessitait auparavant la prise de trinitrine sans aucune gêne actuellement.

Le traitement est continué et les céphalées ont progressivement tendance à s'atténuer.

Observation n° 39. — Duc...

Homme de 71 ans.

Cultivateur.

Ce solide cultivateur n'a jamais eu la moindre maladie. Il a présenté en 1957 un syndrome coronarien des plus nets mais peu marqué, dont il ne s'est pratiquement pas occupé et qui lui a permis de continuer son travail sans grande gêne.

En avril 1961, plusieurs crises longues, nocturnes, suivies d'un tableau manifeste d'infarctus du myocarde. L'électrocardiogramme, fait alors, montre un infarctus postérieur avec onde Q en D2, D3, VF.

Le malade a été mis au traitement anticoagulant, qu'il continue depuis.

Dès ses premières sorties, le malade a ressenti un syndrome angineux d'effort beaucoup plus intense que celui qu'il avait avant son infarctus. Il ne pouvait faire plus de 100 mètres et tous les travaux, même peu pénibles, lui étaient devenus impossibles.

La trinitrine avait une action incontestable et ce sujet, qui était très désireux de reprendre son travail, en faisait une consommation importante.

Il a été mis au 2142 TH, à raison de 3 comprimés à 5 mg par jour, depuis juin 1961.

Aucune céphalée. Pas de modification de l'électrocardiogramme où persistent des signes d'ischémie antérieure.

Par contre, le malade déclare avoir une amélioration certaine, encore que pas très importante.

Sa consommation de trinitrine est réduite d'environ un quart et certains efforts, qui lui étaient interdits, sont devenus possibles.

Malgré cette action incomplète, le malade se déclare très satisfait du traitement qu'il désire continuer.

Observation n° 40. — Sec...

Homme de 65 ans.

Industriel.

Ce malade a présenté depuis deux ans un syndrome angineux d'effort très net. Il n'a jamais fait d'accident oblitératif aigu, mais a eu d'emblée un syndrome stable.

La gêne fonctionnelle est modérée chez cet homme qui a peu d'efforts physiques à faire. Il doit cependant croquer de la trinitrine pour accomplir certains efforts, en particulier pour monter ses trois étages. Les jours de grand vent ou de froid, il est particulièrement gêné et doit rester chez lui.

L'examen cardio-vasculaire est négatif. Tension à 17/10. Electrocardiogramme de repos normal, mais épreuve d'effort particulièrement probante avec apparition d'une ischémie sous-endocardique dans les pré-cordiales gauches.

Le malade a été mis au 2142 TH à raison de 3 comprimés à 5 mg par jour. Le résultat fonctionnel a été assez spectaculaire. Le malade peut monter ses étages sans aucune gêne. Il a fait, depuis le début du traitement, plusieurs voyages à Paris et il peut circuler sans peine dans le métro, ce qui lui était autrefois très pénible.

De plus, nous avons eu l'occasion de refaire chez lui une épreuve d'effort une demi-heure après l'absorption sub-linguale d'un comprimé de 2142 TH : les signes d'ischémie sous-endocardique antérieure sont beaucoup moins nets que lors de l'épreuve d'effort faite en dehors de l'action du médicament.

Observation n° 41. — Mir...

Femme de 49 ans.

Sans profession.

Cette malade présente depuis dix mois environ, c'est-à-dire à l'âge de 48 ans, un syndrome angineux d'effort tout à fait net et qui, malgré son caractère inhabituel chez une femme encore jeune et toujours réglée, doit être retenu de manière formelle.

La gêne fonctionnelle est notable : le seuil d'action cardiaque est limité à environ 100 mètres et un étage.

L'action de la trinitrine est très nette, mais l'usage de ce médicament est gêné par l'apparition de céphalées très pénibles.

L'examen cardio-vasculaire est négatif, mais le bilan biologique montre l'existence d'une hypercholestérolémie à 4 gr. Il existe d'ailleurs de petits xanthomes cutanés.

La malade a été mise au 2142 TH à raison de 15 mg par jour. Dès les premiers comprimés, apparition d'une céphalée extrêmement pénible qui a persisté quel que soit le mode d'administration (sub-lingual ou digestif), et quelle que soit l'heure d'absorption du médicament (période digestive ou non).

Plusieurs essais ont été faits, avec toujours le même inconvénient. La médication a dû être définitivement interrompue.

Observation n° 42. — Him...

Homme de 59 ans.

Chef de gare en retraite.

Ce sujet, sans antécédents particuliers, a présenté il y a un an, au cours d'un voyage en Italie, un infarctus du myocarde tout à fait schématique. Il s'agit d'un infarctus postéro-latéral avec onde Q en D2, D3, VF, V3 et V6.

Depuis cet infarctus, le malade garde un syndrome angineux d'effort pas très gênant mais parfaitement stable. Il le gêne dans son travail, qui l'oblige à monter souvent des escaliers.

Il doit consommer en moyenne 3 dragées de trinitrine par jour.

L'examen cardio-vasculaire est négatif, en dehors des séquelles électrocardiographiques de son infarctus. Tension à 18/10. Abolition des pouls périphériques du membre inférieur droit.

Le traitement anticoagulant est continué de manière régulière depuis un an.

Le malade a été mis au 2142 TH depuis juillet 1961, à raison de 3 comprimés à 5 mg par jour.

L'action sur le syndrome angineux a été nulle, le malade est toujours obligé de prendre une quantité identique de trinitrine.

Le médicament a été arrêté au bout d'un mois par manque d'activité.

Il n'y avait eu cependant aucune céphalée.

IV. - TABLEAU SYNOPTIQUE

Nom	N ^o	Age	Sexe	Anamnèse du Syndrome angineux	Thrombose artérielle	Traitement anti-coagulant	Dose en mg./24 h.	Amélioration fonctionnelle	Amélioration E.C.G.	Céphalées	Observations
RIV...	1	65	M	3 a.	+	0	30	0	0	0	Echec sans phénomène d'intolérance.
RAF...	2	75	M	1 a.	0	0	30	+	0	0	Troubles divers sans céphalées vraies. Action satisfaisante.
HAS...	3	63	F	3 a.	+	+	30	++	0	0	Crise de T.A.P. au premier comprimé. Continue le traitement. Succès.
MIC...	4	57	M	1 a. 1/2	0	0	5	0	0	++	Déclenchement d'un véritable état de mal angineux. Echec total.
CAM...	5	71	M	2 a.	0	0	30	++	0	0	Mort subite. Action satisfaisante sur le syndrome angineux.
DECH...	6	56	M	2 a.	+	+	30	++	+	0	Continue le traitement. Succès. Amélioration des signes d'E.C.G.
MAR...	7	55	M	19 m.	+	+	20	++	0	0	Continue le traitement. Succès.
SEX...	8	59	F	3 a. 1/2	0	0	20	+	0	0	Amélioration peu importante, mais néanmoins satisfaisante.
MART...	9	73	F	3 a. 1/2	0	0	30	0	0	0	Echec. Aucun effet sur le syndrome angineux.
BET...	10	56	F	4 a.	+	+	20	++	0	0	Excellent résultat, malgré des céphalées transitoires.
LAF...	11	35	F	4 a.	0	0	30	0	0	++	Echec par intolérance totale.
MAR...	12	61	F	5 a.	0	0	20	0	0	++	Echec par intolérance et inactivité coronarienne.
BEF...	13	53	M	4 m.	0	+	30	++	0	0	Succès. Continue le traitement.
CHA...	14	72	F	2 a.	0	0	20	++	0	0	Succès. Décès subit de la malade qui n'avait pas repris de crise.
CAR...	15	70	M	6 m.	+	+	30	0	0	0	Echec chez un malade en état de mal avec thrombose évolutive. Décès.
LAC...	16	62	M	2 a.	++	+	20	++	0	+	Continue le traitement malgré quelques céphalées. Succès.
DIG...	17	75	F	3 a.	0	0	20	?	0	++	Echec. Céphalées et activité impossible à juger.
COM...	18	72	M	1 a.	0	0	30	+	0	0	Disparition des crises de déubitus mais non d'effort. Continue.
COR...	19	55	M	4 a.	+	0	15	++	0	0	Continue le traitement. Succès.
PER...	20	50	M	3 a.	0	0	20	++	0	0	Continue le traitement. Très actif malgré quelques céphalées au début.
EKL...	21	50	M	5 a.	+	0	20	++	0	++	Echec par intolérance.
NUL...	22	50	F	3 a.	0	0	20	?	0	++	Echec par intolérance.

NOM	ÂGE.	SEXE	ANALYSE du Syndrome angineux	THROMBOSE artérielle	TRAITEMENT anti-coagulant	Dose en mg./24 h.	AMÉLIORATION fonctionnelle	AMÉLIORATION E.C.G.	Céphalées	OBSERVATIONS
PAO...	23	M	2 a.	0	0	30	++	0	+	Excellent résultat, plus amélioration générale.
LER...	24	M	2 a.	0	0	30	++	0	+	Continue le traitement malgré quelques céphalées transitoires.
GOV...	25	M	11 m.	0	0	30	++	0	0	Continue le traitement. Succès.
MET...	26	M	4 a. 1/2	0	0	40	++	0	0	Continue le traitement. L'effet n'a été obtenu qu'au bout de 8 jours.
SANT...	27	M	6 m.	0	0	30	?	0	++	Echec par intolérance.
EBL...	28	M	30 m.	0	0	30	?	0	0	Résultat impossible à apprécier du fait du psychisme.
GAM...	29	F	3 a.	0	0	15	++	0	+	Bon résultat. Traitement continué.
CHAV...	30	M	5 a.	+	0	15	++	0	0	Echec du traitement qu'il continue depuis 18 mois régulièrement.
BERN...	31	M	4 a.	0	0	30	++	0	0	Très bonne action. Angoissé à la pensée qu'il puisse un jour manquer du médicament
BAR...	32	M	3 a.	+1	+	15	++	++	0	Très bonne action fonctionnelle avec amélioration électrique.
DAL...	33	M	2 a.	0	0	15	++	0	0	Bon résultat. Continue le traitement.
SERV...	34	M	18 m	+1	+	15	++	+	+	Infarctus précoce. Amélioration très frappante du syndrome angineux. E.C.G. amélioré.
CHAM...	35	F	2 a.	+	0	15	++	0	0	Bonne action. Continue le traitement.
BON...	36	M	10 m.	0	0	15	+	0	+	Quelques céphalées au début. Assez bonne action sur le S. angineux.
ESQ...	37	M	2 a.	+1	+	15	++	0	+	Quelques céphalées au début. Aucune crise depuis 2 mois qu'il prend le médicament.
JUR...	38	F	3 a.	+1	+	15	++	0	++	Céphalées avec malaise général s'atténuant progressivement. Amélioration incontestable de l'état fonctionnel. Continue le traitement.
DUC...	39	M	4 a.	+	+	15	+	0	0	Amélioration incomplète du S. angineux. Tolérance parfaite.
SEG...	40	M	2 a.	0	0	15	++	+	0	Amélioration très nette du S. angineux. Quelques céphalées au début. Amélioration de l'épreuve d'effort électrique.
MIR...	41	F	10 m.	0	0	15	?	0	++	Céphalées très pénibles dès les premiers comprimés. Traitement non continué.
PIR...	42	F	1 a.	+	+	15	0	0	0	Echec complet. Pas de céphalées.

V. - RÉSULTATS

Le dinitrate d'isosorbide nous a paru d'emblée être un excellent vasodilatateur coronarien. Nous n'en voulons pour preuve que les résultats globaux suivants :

Excellents résultats	11 malades, 26 % des cas.
Bons résultats.	15 » 35 % »
Assez bons résultats.. . . .	4 » 9 % »
Echec total ou intolérance..	12 » 28 % »

On voit donc, dans le tableau ci-dessus, que, chez 30 sujets sur 42, le résultat de la médication a été bénéfique sur le syndrome angineux.

Nous avons jugé les résultats essentiellement sur l'état fonctionnel, c'est-à-dire la diminution du nombre des crises angineuses, compte tenu d'une activité physique identique à celle exercée avant la mise en œuvre du traitement (c'est pourquoi de telles médications doivent être utilisées chez des sujets ambulatoires et non chez les hospitalisés).

Nous avons l'habitude de demander à nos malades de chiffrer leur consommation de trinitrine, soit journalière dans les formes les plus graves, soit hebdomadaire pour les sujets moins gênés.

Nous appelons excellents résultats (+ + + dans le tableau résumé des observations) les cas où il y eut transformation radicale et assez spectaculaire de la condition angineuse. Les 11 malades en cause ont vu leurs crises diminuer dans des proportions telles qu'ils peuvent pratiquement, grâce au médicament, avoir une activité normale, voire pour certains d'entre eux parler de « guérison ». Dans ce groupe, la diminution de consommation de trinitrine est de l'ordre des trois quarts.

Les résultats bons (+ +) sont du même type, mais avec une diminution de consommation de trinitrine de l'ordre de la moitié seulement.

Les résultats assez bons (+) se caractérisent par une persistance du syndrome angineux sur un mode atténué, avec une diminution de la consommation de trinitrine de l'ordre d'un quart.

Les échecs sont au nombre de 12 dans notre série. Mais ce chiffre

de 12 demande en réalité à être interprété, car nous avons réuni dans cette rubrique à la fois les échecs vrais et les intolérances (cf. plus loin).

En fait sur ces 12 malades, nous notons :

— 8 cas d'intolérance qui a obligé à suspendre la médication dès l'administration des premiers comprimés ; dans ces observations, l'échec tient à l'intolérance et non au manque d'activité vaso-dilatatrice ;

— par contre, 4 sujets seulement ont eu une bonne tolérance du médicament, mais absence d'action notable sur le syndrome angineux.

Ce sont, en définitive, les 4 seuls cas dans lesquels le dinitrate d'isosorbide s'est avéré inactif sur le syndrome coronarien.

Ces 4 échecs vrais concernent :

— un homme de 65 ans ayant eu un infarctus myocardique trois ans auparavant, avec syndrome angineux stable depuis ;

— une femme de 73 ans, présentant un angor chronique stable à crises fréquentes, depuis trois ans et demi ;

— un homme de 70 ans, présentant, six mois après un infarctus myocardique, un état de mal angineux sévère ; le décès survient d'ailleurs un mois après l'essai thérapeutique ;

— enfin, un homme de 49 ans ayant eu un infarctus du myocarde un an avant et, depuis, un syndrome angineux stable.

En définitive, chez les 34 sujets ayant toléré la thérapeutique, nous pouvons donc alléguer des résultats suivants :

— 30 résultats favorables, soit approximativement 88 % des cas ;

— 4 échecs vrais, soit environ 12 %.

Le résultat de la médication a donc été jugé essentiellement en fonction des troubles fonctionnels, c'est-à-dire sur des signes subjectifs. Nous nous sommes déjà expliqués sur la grande difficulté d'obtenir une preuve objective, électrocardiographique de cette amélioration. Cependant, cette preuve nous a été apportée dans trois observations (observations n° 6, 32 et 40) que nous rappelons ci-dessous .

— Observation n° 6 : Sujet de 56 ans, ayant fait un infarctus du myocarde deux ans auparavant et présentant, depuis, en dehors d'une nécrose antérieure, des signes d'ischémie francs de V1 à V4. Ces signes ischémiques ont persisté absolument inchangés pendant deux ans. Au bout de deux mois d'administration de dinitrate d'isosorbide à la dose de 30 milligrammes par jour, nous avons constaté la régularisation complète du tracé électrique. Nous pensons que nous étions suffisamment à distance de la thrombose initiale pour que cette amélioration ne puisse être mise sur le compte de l'adaptation collatérale spontanée, mais bien sur celui de l'action vaso-dilatatrice du médicament.

— Observation n° 32 : Homme de 64 ans, ayant fait un infarctus

postérieur trois ans auparavant et une deuxième poussée de thrombose avec grande ischémie antérieure quatre mois avant le début du traitement. Ces signes d'ischémie sous-endocardique, avec très important sous-décalage de ST, persistaient six mois après cette thrombose. Le malade fut alors mis à 15 milligrammes *pro die* de dinitrate d'isosorbide et nous avons constaté, dès la fin du premier mois de traitement, une atténuation de cette ischémie sous-endocardique, atténuation qui s'est poursuivie dans les mois suivants. Même remarque ici que pour l'observation précédente : le long délai permet d'éliminer une amélioration spontanée au profit d'une action médicamenteuse réelle.

— Observation n° 40 : Homme de 65 ans, n'ayant fait aucun accident oblitératif aigu mais présentant un angor stable à crises fréquentes. L'électrocardiogramme de repos est normal, mais l'épreuve d'effort est extrêmement positive, montrant une ischémie sous-endocardique dans les précordiales gauches. La même épreuve d'effort, faite après l'absorption par voie sub-linguale, une demi-heure avant l'examen, d'un comprimé à 5 milligrammes de dinitrate d'isosorbide met le malade à l'abri des modifications électrocardiographiques d'effort : le tracé montre un sous-décalage beaucoup moins net. Cette observation est donc la preuve objective formelle de l'action vaso-dilatatrice et protectrice de la médication.

La modalité d'action est presque identique dans tous les cas favorables.

— Le délai d'action est assez bref mais variable suivant le mode d'administration. Nous pensons qu'on peut donner, en moyenne, le chiffre de dix à quinze minutes lorsque le médicament est administré par voie sub-linguale, d'environ trente minutes lorsque le médicament est donné par voie digestive. Ce délai d'action peut indirectement être précisé par le moment d'apparition des céphalées — cf. plus loin — car nous verrons que l'action vaso-dilatatrice coronarienne débute simultanément et dure pratiquement autant que l'action vaso-dilatatrice cérébrale.

— La durée d'action est de l'ordre de trois à quatre heures. Cette action prolongée est formellement précisée par nos malades ; c'est la durée pendant laquelle les sujets, protégés de leur syndrome angineux, peuvent marcher et faire des efforts sans prendre de trinitrine. C'est aussi, éventuellement, la durée des céphalées.

— Résultats en fonction de la dose.

Avec les comprimés à 10 milligrammes, nous avons obtenu 19 résultats favorables sur 29 sujets traités, soit environ 64 % des cas.

Avec les comprimés à 5 milligrammes, nous avons obtenu 15 résultats favorables sur 18 malades traités, soit un chiffre de succès de l'ordre de 83 %.

De plus, 5 malades ont bénéficié successivement des deux doses :

d'abord comprimés à 10 milligrammes, puis comprimés à 5 milligrammes (observations 3, 10, 18, 22 et 31). Dans 4 cas, les malades ont été formels sur le fait que les comprimés à 5 milligrammes avaient la même action protectrice que les comprimés à 10 milligrammes. Le cinquième cas concerne une malade ayant eu des céphalées avec 10 milligrammes et ayant également présenté des céphalées avec 5 milligrammes.

Il résulte donc, de cette étude des résultats en fonction de la dose, que les comprimés à 5 milligrammes ont une action comparable à ceux dosés à 10 milligrammes. Nous verrons ultérieurement qu'ils exposent moins aux céphalées.

VI. - TOLÉRANCE

Le médicament possède un inconvénient qu'il ne faut pas minimiser : c'est l'existence, chez un assez grand nombre de malades, de *céphalées*.

Chez nos 42 sujets traités, nous avons noté l'existence de *céphalées* chez 16 malades, donc dans 38 % des cas.

Dans 8 cas, ces céphalées ont été incompatibles avec la continuation du traitement ; il s'agissait de céphalées pénibles, survenant environ un quart d'heure ou une demi-heure après la prise du comprimé, durant en moyenne trois ou quatre heures, cédant mal aux analgésiques habituels, se renouvelant lors de chaque prise médicamenteuse. Ces céphalées avaient l'aspect clinique d'une migraine avec malaise général, obnubilation, parfois petite tendance lipothymique. Dans tous les cas, la céphalée a été trop pénible pour que nous puissions imposer aux malades la continuation de la thérapeutique.

Ces 8 observations sont donc des intolérances vraies, elles représentent 19 % de l'ensemble des malades traités.

Dans les 8 autres cas, les céphalées ont été compatibles avec la continuation du traitement. Dans certains cas, elles ne sont survenues que lors de la prise des premiers comprimés, puis se sont atténuées progressivement pour disparaître. Dans d'autres cas, elles ont persisté sous forme de tête simplement lourde. Mais le bénéfice du médicament était suffisant pour que, malgré cet inconvénient mineur, les malades désirent continuer la médication. Dans ces 8 cas, la céphalée n'a donc pas été un obstacle majeur à la thérapeutique mais simplement une discrète gêne pour les malades.

L'existence de ces céphalées impose les commentaires suivants :

1° Elles sont *beaucoup plus fréquentes chez les femmes*. En effet, elles se répartissent de la manière suivante :

— femmes : 8 cas de céphalées sur 14 malades traitées (plus de la moitié des cas) ;

— hommes : 8 cas de céphalées sur 28 malades traités (moins d'un tiers des cas).

Les céphalées sont donc approximativement deux fois plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes.

De plus, il faut noter que, chez les 8 femmes ayant présenté des céphalées, l'existence de migraines antérieures était constatée six fois. Cette notion de terrain migraineux nous paraît donc devoir être une contre-indication formelle à la thérapeutique.

2° Elles sont aussi *beaucoup plus fréquentes chez les sujets relativement jeunes*. C'est ainsi que nous notons l'existence de céphalées :

— avant 60 ans, chez 9 malades sur 17 sujets traités, soit dans 58 % des cas ; si l'on considère uniquement nos angineux de moins de 50 ans (ce qui, bien entendu, est l'exception), les céphalées sont pratiquement constantes (5 malades sur 5 traités) ;

— après 60 ans, nous notons 7 cas de céphalées sur 25 malades traités, soit seulement dans 28 % des cas.

Cette notion d'âge est donc essentielle. Elle met en lumière le rôle du dinitrate d'isosorbide sur la vaso-motricité cérébrale, rôle d'autant plus net que les sujets sont plus jeunes.

Il est certain que, chez les angineux de moins de 60 ans, il faut être relativement circonspect dans l'administration de cette médication.

3° Rôle de la dose dans le déclenchement des céphalées.

Avec les comprimés à 10 milligrammes, la présence de céphalées est notée chez 10 sujets sur 29, soit dans 35 % des cas. Mais il faut remarquer que, chez ces 10 malades, 7 fois fut notée une céphalée pénible ayant conduit à l'interruption de la médication. 1 sujet sur 4 a ainsi dû suspendre son traitement.

Avec les comprimés à 5 milligrammes, nous avons eu 6 cas de céphalées sur 18 malades traités, soit dans 33 % des cas. Ce chiffre est en fait trompeur car, 5 fois sur 6, il s'est agi simplement de céphalées minimales ou transitoires, parfaitement compatibles avec la continuation de la thérapeutique. En définitive, sur les 18 malades traités avec les comprimés à 5 milligrammes, nous n'avons eu qu'un cas de céphalée suffisamment pénible pour qu'elle impose l'arrêt du traitement.

On peut donc dire, qu'avec les comprimés à 10 milligrammes, on a été obligé d'interrompre la médication chez 1 sujet sur 4 ; avec les comprimés à 5 milligrammes, chez un peu plus d'un sujet sur 20.

4° Dans la majorité des cas, on peut, dans une certaine mesure, prévoir les malades susceptibles d'avoir de telles céphalées, car ils sont en général très sensibles à la trinitrine qui déclenche elle-même des maux de tête pénibles, leur imposant de recourir à un demi-comprimé seulement ou à une spécialité comportant moins de nitrite.

Ce fait nous paraît donc très important : le dinitrate d'isosorbide doit être manié avec prudence chez les sujets accusant des céphalées après usage de la trinitrine.

5° Cette intolérance s'accompagne parfois d'une action remarquable sur le *syndrome angineux*. Certains de nos meilleurs résultats se voient chez des sujets ayant eu des céphalées et, dans toute une série d'observations, les malades sont formels sur le fait que le début d'action du médicament sur le syndrome angineux est contemporain de l'apparition de la céphalée.

Il y a donc simultanée d'action vaso-dilatatrice, coronarienne et cérébrale.

6° Enfin, il nous a paru à peu près certain que les céphalées étaient particulièrement fréquentes si le médicament était absorbé en période digestive. Par contre, l'administration à distance des repas expose beaucoup moins à ces maux de tête, et ceci aussi bien si le médicament est pris par voie digestive que par voie sublinguale.

Il est donc utile de conseiller aux malades d'absorber le dinitrate d'isosorbide à distance des repas.

Nous n'avons noté aucun autre phénomène d'intolérance, en particulier digestive. Chez quelques malades, on relève, dans le quart d'heure qui suit l'administration, l'apparition de quelques palpitations et même, dans un cas, d'une crise de tachy-arythmie paroxystique. Mais il s'agit là de troubles rythmiques toujours mineurs, peu fréquents, et qui n'ont été, dans aucun cas, responsables de l'arrêt de la médication.

Enfin, nous devons noter que nous avons eu à déplorer deux décès en cours de traitement. Il s'agit de deux morts subites. Dans un cas, la mort est survenue la nuit, en dormant (observation n° 14). Dans l'autre, c'est à l'occasion d'un effort chez un malade particulièrement amélioré par le médicament (observation n° 5). Il nous paraît impossible d'incriminer le médicament dans l'un et l'autre cas, de tels accidents étant relativement fréquents dans l'angine de poitrine.

CONCLUSIONS

Notre travail confirme donc les très nombreux travaux consacrés à l'étranger au dinitrate d'isosorbide. Celui-ci est un très puissant vasodilatateur coronarien dont les résultats, dans le traitement des syndromes coronariens, donnent un pourcentage de succès très important : de l'ordre de 3/4 des cas environ.

L'action thérapeutique est jugée sur la diminution des crises angineuses.

Le médicament, actuellement commercialisé en France sous forme de comprimés à 5 milligrammes (Risordan), peut être administré par voie sublinguale ou orale. Dans le premier cas, le délai d'action est relativement bref : de l'ordre de quelques minutes à 10 ou 15, suivant les malades, et la durée de la vaso-dilatation coronarienne varie de 1 heure 30 à 2 heures. Dans le second cas (voie orale), l'action est plus lente à apparaître (30 minutes environ) mais la durée d'action s'étale sur 3 ou 4 heures.

On voit donc, en modifiant, suivant les indications, le mode d'administration, que ce médicament peut réaliser, soit le traitement d'urgence de la crise, soit le traitement de fond de l'insuffisance coronarienne chronique. C'est cependant dans cette dernière indication qu'il apparaît comme un progrès très réel, car la trinitrine, à action nettement plus rapide mais infiniment plus brève, garde sa supériorité pour mettre fin à l'accès angineux, mais n'a que peu de valeur dans sa prévention.

Le dinitrate d'isosorbide partage avec beaucoup de dérivés nitrés

l'inconvénient de déclencher des céphalées de type vasculaire (25 à 30 % des cas suivant les statistiques), mais nous avons précisé qu'une bonne sélection des malades et une adaptation correcte des doses à chaque cas doit permettre d'en diminuer le nombre dans des proportions importantes.

Le Président de la Thèse :

Professeur R. FROMENT.

VU, le Doyen :

J.-F. CIER.

VU et permis d'imprimer,

LYON, le 4 février 1964.

Le Recteur, Président
du Conseil de l'Université :

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBOTT (J.M.) and MAC GUINNESS (B.W.) : A new coronary artery dilator : a comparative trial of isosorbide dinitrate in angina pectoris.
M. Observer and Chemother rev. **3**, 14, 1962.
- ACETO (M.D.), KINNARD (W.J.) and BUCKLEY (J.P.) : Effects of isosorbide dinitrate and pentaerythritol tetranitrate on coronary blood flow.
Fed. Proc. **20**, n° 1, Part 1, 102, D, Mars 1962.
- ACETO (M.D.), KINNARD (W.J.) and BUCKLEY (J.P.) : The effects of isosorbide dinitrate on coronary vascular resistance.
Angiology **12**, 259, Juin 1961.
- ALBERT (A.) : Isosorbide dinitrate in treatment of angina pectoris.
Lancet **81**, n° 3, 112, Mars 1961.
- BATTERMAN (R.C.) : Clinical aspects of the appraisal of drugs used in the treatment of the anginal syndrome.
Ann. New-York Acad. Sc. **67**, 499, 1956.
- BAEDER (D.H.) : Pharmacology and toxicology of isosorbide dinitrate.
Presented at spring meeting American Society for Pharmacology and Exp. Therapeutics.
Fed. Proc. **20**, 103, 1961.
- BECK (L.) and BRODY (M.J.) : The Physiology of vaso-dilatation.
Angiology **12**, 202, Juin 1962.
- BECK (C.S.) and LEICHNINGER (D.S.) : Scientific basis for the surgical treatment of coronary artery disease.
J. A. M. A. **159**, 1264, 1955.
- BERRY (J.W.), CARNEY (R.) and LANKFORD (H.) : Clinical experiences with isosorbide dinitrate (Isordil).
Angiology **12**, n° 6, 254, Juin 1961.

- BERRY (J.W.) and ROACH (T.C.) : An evaluation of blood nitrate levels.
Circulation **17**, 1041, 1958.
- BJERLÖV (H.) : Nitropent ett nyttmede not angina pectoris.
Svenska Läkartidningen **40**, 694, 1943.
- BLUMGART (H.L.), SCHLESINGER (M.J.) and DAVIS (D.) : Studies on the relation of the clinical manifestations of angina pectoris, coronary thrombosis and myocardial infarction to the pathological findings.
Am. Heart J. **19**, 1, 1940.
- BLUMGART (H.L.) and ZOLL (P.M.) : Pathologic physiology of angina pectoris and acute myocardial infarction.
Circulation **22**, 301, 1960.
- BOYD (E.M.) : The extraction of blood lipids.
J. Biol. Chem. **114**, 223, 1936.
- BOYER (N.H.) and GREEN (H.D.) : The effects of nitrites and xanthines on coronary inflow and blood pressure in anesthetized dogs.
Am. Heart J. **21**, 199, 1941.
- BRACHFELD (N.), BHOZER (J.) and GORLIN : Action of nitroglycerin on the coronary circulation in normal and in mild cardiac subjects.
Circulation **19**, 697, Mai 1959.
- BRADBURY (J.B.) : The bradshaw lecture on some new vaso-dilators.
Lancet **2**, 205, 1895.
- BROWN (E.B.) Jr : Role of hyperkalemia in production of ventricular fibrillation following hypercapnia.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **90**, 319, 1955.
- BRUNTON (T.L.) : On the use of nitrite of amyl in angina pectoris.
Lancet **2**, 97, 1867.
- BRUNTON (T.L.) : Lectures on the actions of medicines.
Mac-Millan Company New-York, 1897.
- BUCKLEY (J.P.), ACETO (M.D.G.) and KINNARD (W.J.) : The effects of isosorbide dinitrate on coronary vascular resistance.
Angiology **12**, n° 6, 259, Juin 1961.
- BUNN (W.H.) and CHREMOS (A.N.) : Clinical evaluation of sub-lingual nitrate, onset and duration of action of nitroglycerin and isosorbide dinitrate.
Angiology **14**, 1, 48, Janvier 1963.
- BURGISON (R.M.) : Further studies on chloroglyceryldinitrate as a coronary vasodilator.
Fed. Proc. **21**, 94, Mars-Avril 1962.

- CARR (C.J.) : The pharmacology of the vasodilator nitrate-nitrite drugs.
Internat. Rec. Med. **171**, 121, 1958.
- CHERBAKOFF (A.), TOYAMA (S.) and HAMILTON (W.F.) : Relation between coronary sinus plasma potassium and cardiac arrhythmia.
Circulation Res. **5**, 517, 1957.
- CONTRO (S.), HARING (O.M.) and GOLDSTEIN (W.) : Paradoxic action of amyl nitrite in coronary patients.
Circulation **6**, 250, 1952.
- DE GRAFF (A.C.) : Headaches from nitroglycerin and nitrates.
(Editorial). *J. Amer. Acad. General Practice* **22**, n° 6, Décembre 1960.
- DEWAR (H.A.), HORLER (A.R.) and NEWELL (D.J.) : A clinical trial of pentaerythritol tetranitrate, a khellin derivative (Recordil) and iproniazid in angina of effort.
Brit. Heart. J. **19**, 554, Mai 1940.
- FISCH (S.), BOYLE (A.), SPERBER (R.) and DE GRAFF (A.C.) : A critical review of methods used in evaluating so-called coronary vasodilators in man. Presented at the 61st american therapeutic society. Annual meeting, Hotel Barcelona, Miami Beach, Floride, 10 Juin 1960.
- FORMAN (S.E.), CARR (J.C.) and KRANTZ (J.C.) : Alkyl nitrites ; VII synthesis of some organic nitrites and nitrates.
J. Amer. Pharm. Ass. **30**, 132, 1941.
- FREMONT (R.E.) : The actions of organic nitrates on the cardio-pulmonary and peripheral circulations.
Angiology **12**, 391, Septembre 1961.
- FREMONT (R.E.) : Controlled observations on the clinical efficacy of isosorbide dinitrate, a new antianginal drug.
Geriatrics U.S.A. **16**, 520, Octobre 1961.
- GENSINI (G.G.) and Coll. : New approaches to coronary arteriography.
Angiology **12**, 223, Juin 1961.
- GENSINI (G.G.), DI GIOGI (S.), MURAD-NETTO (S.), BLACK (A.) and DELMONICO (J.E.) : The coronary circulation : an experimental and clinical study.
Proceedings of the fourth World Congress of Cardiology, Mexico-City, Octobre 1962.
- GENSINI (G.G.) : Coronary angiography.
Progress in Cardiovascular Diseases, **6**, n° 2, 1963.
- GOLDBERG (L.) : Pharmacological properties of isosorbide dinitrate.
— *Acta Physiol. Scandinavica* **15**, 133, 1947 ;
— *Acta Physiol. Scandinavica* **15**, 173, 1948.

- GORDON (A.S.) and JONES (J.C.) : The mechanism of ventricular fibrillation and cardiac arrest during surgery.
J. Thoracic Surg. **38**, 618, 1959.
- GORLIN (R.), BOZER (J.) and VESTER (J.M.) : Effects of nitroglycerin on the coronary circulation and myocardial metabolism in man.
J. Clin. Invest. **36**, 895, 1957.
- GORLIN (R.), BRACHFELD (N.), MAC LEOD (C.) and BOPP (P.) : Effects of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease or increased left ventricular work.
Circulation **19**, 705, Mai 1959.
- GOODMAN (L.S.) and GILMAN (A.) : The pharmacological basis of therapeutics.
Ed. 2, p. 572, *Mac Millan Company New-York*, 1955.
- GOOT (B.) and MILLER (F.A.) : Hypercapnic ventricular fibrillation in dogs.
J. Thoracic Surg. **38**, 630, 1959.
- GROLLMAN (A.) : Pharmacology and therapeutics.
— *Lea and Febiger, Philadelphia*, 1951 ;
— 41^e édition, p. 468, 1960.
- HEDGES Jr (R.N.), SCHMIDTKE (W.) and LESLIE (R.E.) : A possible application of vasodilators in acute coronary occlusion.
Angiology **12**, n° 6, 249, Juin 1961.
- HOLLER (A.C.) and HUCH (R.V.) : Colorimetric determinations of nitrites and nitric acid esters.
Acta Physiol. Scandinav. **15**, 173, 1948.
- HONIG (C.R.), TENNEY (S.M.) and GABEL (P.V.) : The mechanism of cardiovascular action of nitroglycerin.
Am. J. Med. **29**, 910, 1960.
- JENNINGS (B.B.), SUMMERS (H.M.), SMYTH (G.A.), FLACK (H.A.) and LINN (H.) : Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog.
A. M. A. Arch. Path. **70**, 68, 1960.
- JOHNSON (P.C.) et SEVELIUS (G.) : Measurement of myocardial blood flow.
J. Amer. Med. Ass. **173**, 1231, 16 Juillet 1960.
- JOSEPH (L.G.) and MANCINI (A.) : Isosorbide dinitrate in angina pectoris.
Angiology **12**, n° 6, 264, Juin 1961.
- KRANTZ (J.C.), CARR JR (C.J.), FORMAN (S.E.) and ELLIS (F.W.) : Alkyl-nitrites, Pharmacology of isomanide dinitrate.
J. Pharmacology and Exper. Therap. **67**, 191, 1939.

- KRANTZ (J.C.), CARR (J.C.), FORMAN (S.E.) and ELLIS (F.W.) : Alkyl nitrites III, A pharmacological study of a new series of organic nitrites.
J. Pharmacol. Exp. Therap. **67**, 187, 1939.
- LEIGHNINGER (D.S.), RUEGER (R.) and BECK (C.S.) : Effects of glyceryl trinitrate (nitroglycerin) on arterial blood supply to ischemic myocardium.
Am. J. Cardiol. **3**, 638, 1959.
- LESLIE (R.E.) : Coronary vasodilators. A comparative study.
Western Medicine **2**, 56, Février 1961.
- LESLIE (R.E.) : Nitroglycerin and isosorbide dinitrate in coronary insufficiency.
Texas State Med. J. **57**, 432, Juin 1961.
- LESTER (G.J.) and MANCINI (A.) : Isosorbide dinitrate in angina pectoris.
Angiology **12**, n° 6, 264, Juin 1961.
- LEVY (R.L.), BRUENN (H.G.) and WILLIAMS (N.E.) : The modifying action of certain drugs upon the effects of induced anoxemia in patients with coronary insufficiency.
Am. Heart. J. **19**, 639, 1940.
- LUMB (G.), SHACKLETT (R.S.) and DAWKINS (W.A.) : The cardiac conduction tissue and its blood supply in the dog.
Am. J. Path. **35**, 467, 1959.
- MAC EACHREN (C.G.), MANNING (G.W.) and HALL (G.E.) : Sudden occlusion of coronary arteries following removal of cardio-sensory pathways.
A. M. A. Arch. Int. Med. **65**, 661, 1940.
- MAC GUINNESS (B.W.) and HARRIS (E.L.) : « Monday Head » an interesting occupational disorder.
Brit. Med. J. n° 5254, 745, 16 Septembre 1961.
- MAC-KAY (E.M.) : Isosorbide dinitrate in angina pectoris.
Western Medicine **2**, 338, Août 1961.
- MARSHALL (C.R.) : On the antagonistic action of digitalis on members of nitrate group.
J. Physiol. **22**, 1, 1897.
- MARSHALL (C.R.) : The mode of action of nitric esters.
J. Pharmacol. and Exp. Therap. **83**, 106, 1945.
- MEYER (F.) : On effect of various therapeutic agents on coronary vessels of living animals.
Arch. F. Physiol. (Dubois), p. 223, 1912.
- MODELL (W.) : Clinical pharmacology of antianginal drugs.
Clin. Pharmacol. Therap. **3**, n° 1, 97, Janvier-Février 1962.

- MORRIS (J.N.) : Epidemiology and cardiovascular disease of middle age.
Concepts cardiovas Part. I Med. Dis. **29**, 625, 1960.
- PERRIN (A.) : Un nouveau vaso-dilatateur coronarien d'action puissante et durable : le dinitrate d'isosorbide.
Lyon Médical n° 24, 1453, 16 Juin 1963.
- PIERRON (J.) : Essai thérapeutique d'un vaso-dilatateur coronarien avec contrôle balistocardiographique.
Gazette des Hôpitaux **135**, n° 17, 912, 20 Juin 1963.
- RISEMAN (J.E.F.) : The management of the angina pectoris patient.
J. Advanced. Med. Practice, Jan. 10, 1960.
- RISEMAN (J.E.), ALTMAN (G.E.) and KORETSKY (S.) : Nitroglycerin and other nitrites in the treatment of angina pectoris, comparison of 6 preparations and 4 routs of administration.
Circulation **17**, **22**, 1958
- RUSSEK (H.I.) : Meprobamate in the treatment of angina pectoris.
Am. J. Cardiol. **3**, 547, 1959.
- RUSSEK (H.I.) : Evaluation of the nitrates in the treatment of angina pectoris.
Am. J. Med. Soc. **239**, 478, 1960.
- RUSSEK (H.I.) : Comparative responses to various nitrites in the treatment of angina pectoris.
Journal of the Kansas City Southern Clinical Society **36**, n° 4, 14 Décembre 1960.
- RUSSEK (H.I.) and FUNK Jr (E.H.) : Comparative responses to various nitrates in the treatment of angina pectoris.
Postgraduate Medicine **31**, n° 2, 150, Février 1962.
- RUSSEK (H.I.), URBACH (K.F.) and ZOHMAN (B.L.) : Paradoxical action of glyceryl trinitrate (nitroglycerin) in coronary patients.
J.A.M.A. **158**, 1017, 1955.
- RUSSEK (H.I.), ZOHMAN (B.L.), DRUMM (A.E.), WEINGARTEN (W.) and DORSET (V.J.) : Long acting coronary vasodilator drugs : Metamine - Paveril - Nitroglycerin and Peritrate.
Circulation **12**, 169, 1955.
- RUSSEK (H.I.), ZOHMAN (B.L.) and DORSET (V.J.) : Objective evaluation of coronary vasodilator drugs.
Am. J. M. Sc. **229**, 46, 1955.
- SHAPIRO (S.) : Long term therapy of coronary arteriosclerosis.
Angiology **10**, 126, 1959.

- SHAPIRO (S.) : Angina pectoris, treatment with isosorbide dinitrate.
Angiology **12**, n° 2, 53, Février 1961.
- SHERBER (D.A.) and GELB (I.J.) : Treatment of coronary insufficiency with isosorbide dinitrate.
Circulation **22**, n° 4, party II, 809, Octobre 1960.
- SHERBER (D.A.) and GELB (I.J.) : The clinical pharmacology of isosorbide dinitrate : a unique new nitrated polyalcohol.
Angiology **12**, n° 6, 244, Juin 1961.
- SHIPLEY (R.E.) and WILSON (C.) : An improved recording rotameter.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **78**, 724, 1951.
- SMITH (F.M.) : Action of nitrites on coronary circulation.
Arch. Int. Med. **28**, 836, 1921.
- SMITH Sr (A.L.) : Treatment of angina pectoris with a new coronary vasodilator : isosorbide dinitrate sublingual (Isordil-Subloral).
Angiology **13**, n° 9, 425, Septembre 1962.
- SMITH Sr (A.L.) and SMITH Jr (A.L.) : Multiple approach to the treatment of angina pectoris.
Medical Times **90**, 316, Mars 1962.
- WÉGRIA (R.) : Pharmacology of the coronary circulation.
Pharmacol. Rev. **3**, 197, 1951.
- WÉGRIA (R.), ESSEX (H.E.), HERRICK (J.F.) and MANN (F.C.) : The simultaneous action of certain drugs on the blood pressure and on the flow in the right and left coronary arteries.
Am. Heart. J. **20**, 557, 1940.
- WEISS (S.), WILKENS (R.W.) and HAYNES (F.W.) : Nature of circulatory collapse induced by sodium nitrate.
J. Clin. Invest. **16**, 73, 1937.
- WINSOR (T.) and HUMPHREYS (P.) : Influence of pentaerythritol tetranitrate (Peritrate) on acute and chronic coronary insufficiency.
Angiology **3**, 1, Fév. 1952.
- WINSOR (T.) and SCOTT (C.S.) : Further observations on the cardio-vascular effect of pentaerythritol tetranitrate in animal and man.
Am. Heart. J. **49**, 414, 1955.
- WOLFF (H.G.) : Headache and other head pain.
Oxford University Press New-York, 2^e édition, p. 203, 1950.

YAGODA (H.), MITCHELL (J.H.), KRAYBALL (H.R.) and ZSCHEILE (F.P.) : Quantitative spectro analysis of fats.

Ind. and Eng. Chem. Anal. Ed. **15**, I, 1943.

ZOLL (P.M.), WESSLER (S.) and SCHLESINGER (J.J.) : Interarterial coronary anastomoses in the human heart with particular reference to anemia and relative cardiac anoxia.

Circulation **4**, 797, 1951.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE. — TRAVAUX ANTERIEURS.	3
PRESENTATION DU NOUVEAU MEDICAMENT.	13
I. — Bases physico-chimiques	13
II. — Sa place parmi les dérivés nitrés utilisés jusqu'alors.	14
1° Les nitrites d'action rapide mais brève. . . .	14
2° Les nitrites d'action prolongée.	15
III. — Pharmacodynamie du dinitrate d'isosorbide : Etude expérimentale.	16
1° Effets du dinitrate d'isosorbide sur la pression sanguine.	16
2° Effets du dinitrate d'isosorbide sur la respiration	17
3° Effets du dinitrate d'isosorbide sur le cœur isolé	17
4° Effets du dinitrate d'isosorbide sur l'intestin isolé.	18
IV. — Métabolisme du dinitrate d'isosorbide.	18
V. — Tolérance du médicament	20
NOTRE EXPERIENCE PERSONNELLE	21
I. — Matériel d'étude. Choix des malades.	21
II. — Modalités de traitement.	23
III. — Observations personnelles.	25
IV. — Tableau synoptique	72
V. — Résultats.	75
VI. — Tolérance.	79
CONCLUSIONS.	83
BIBLIOGRAPHIE.	85

